I.

Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Pyridin- und Nikotinhalogenalkylate

II.

Konstitutionsermittlung des Yohimbins und Vorarbeiten zu seiner Synthese

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Hermann Ludewig

aus Osterburg (Altmark)

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.w.

1935

Referent: Dozent Dr. Georg Hahn

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 1935

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Vorwort.

Die Laboratoriumsversuche für die Arbeit „Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Pyridin- und Nikotin-Halogenalkylate“ wurden im Wintersemester 1932/33 durchgeführt. Sie mußten am Ende des Semesters abgebrochen werden, da dem leitenden Dozenten, Herrn Professor Dr. E. Speyer, nach § 3 des Gesetzes zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums (Arierparagraph) die Lehrbefugnis entzogen wurde.

Teil II dieser Dissertation wurde in der Zeit von Mai 1933 bis November 1934 auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. Georg Hahn angefertigt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle Herrn Professor Speyer und Herrn Dr. Hahn für die freundliche Unterstützung sowie für die wissenschaftliche Förderung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

H. Ludewig.

Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Pyridin- u. Nikotinhalogenalkylate

Inhalt.

I. Die „Freundsche Reaktion“ und die bisher damit durchgeführten Umsetzungen.

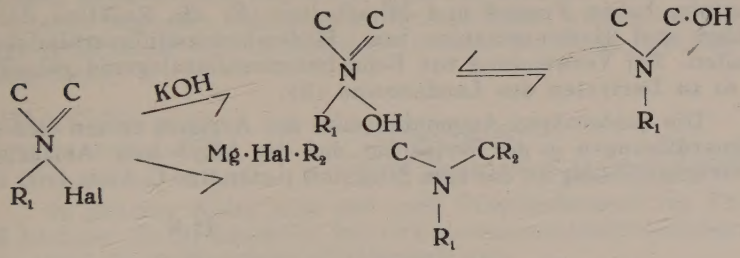
II. Einwirkung von Grignardlösungen auf Pyridinhalogenalkylate und -arylate.

III. Einwirkung von Organomagnesiumverbindungen auf Nikotindi- und N'-monohalogenalkylate.

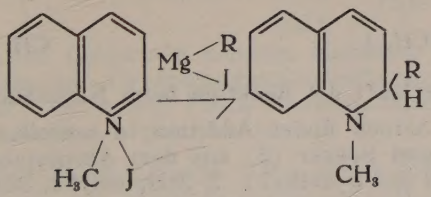
IV. Beschreibung der Versuche.

I. Die „Freundsche Reaktion" und die bisher damit durchgeführten Umsetzungen.

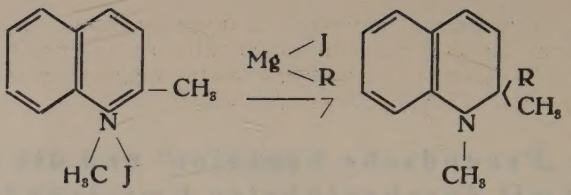
In den ersten Jahren dieses Jahrhunderts konnten Martin Freund und seine Mitarbeiter zeigen, daß viele organische Halogenammoniumverbindungen, die bei der Behandlung mit Alkalien in sog. Pseudobasen übergehen, leicht und glatt mit Grignardlösungen reagieren. Die hierbei entstehenden Verbindungen haben am Stickstoff einen Alkyl- bzw. Arylrest und benachbart zum Stickstoff die Alkyl- bzw. Arylgruppe, die der Grignardlösung entstammt. Die Hydroxylgruppe der Pseudobasen ist also durch einen Kohlenwasserstoffrest ersetzt.



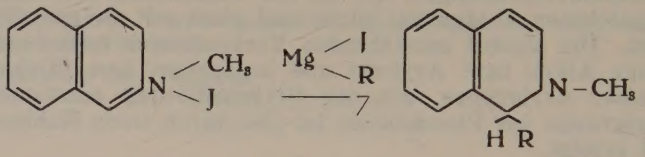
So entstehen aus den Halogenalkylaten des Chinolins und Organomagnesiumverbindungen Derivate des Dihydrochinolins (1, 2, 3).



Den Nachweis für den Verlauf der Reaktion in diesem Sinne brachte die Oxydation des aus Chinolinjodmethylat und Phenylmagnesiumbromid erhaltenen Produktes mit Kalzium-permanganat, die zu Methyl-benzoyl-anthranilsäure führte (1). Die Reaktion mit Grignardreagens tritt, wie Freund und Richard (2) zeigen konnten, auch dann ein, wenn sich am α-C-Atom schon ein Substituent befindet, wie im Chinaldin.

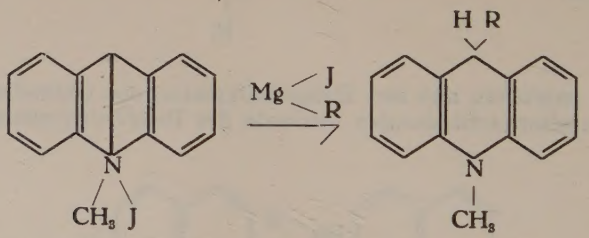


Isochinolinammoniumverbindungen liefern in analoger Weise Dihydro-isochinoline, die am Stickstoff und in α-Stellung substituiert sind (4).



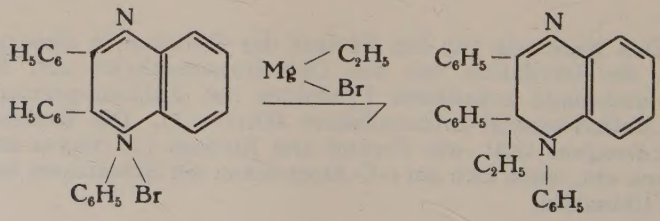
Auch mit Derivaten des Isochinolins, wie Cotarnin und Hydrastinin, haben Freund und Mitarbeiter (5) die Reaktion durchgeführt und Hydro-cotarnin- bzw. Hydro-hydrastininverbindungen erhalten. Bei Verwendung von Benzylmagnesiumhalogenid gelangten sie so zu Derivaten des Laudanosins (5).

Die quaternären Ammoniumsalze des Acridins setzen sich mit Grignardlösungen in der Weise um, daß die Alkyl- bzw. Arylgruppe der Grignardlösung an das zum Stickstoff p-ständige C-Atom tritt (4).

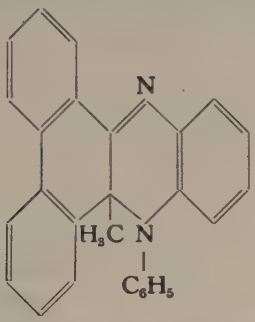


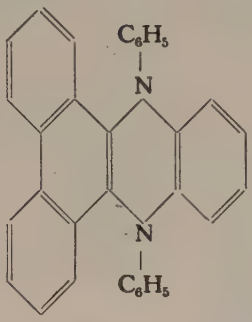
Ebenso verläuft die Reaktion beim Naphthacridin.

Bei den Azinen findet Addition in α-Stellung statt. So erhielten Freund und Speyer (2) aus dem Azoniumbromid und Magnesiumbromäthyl das 2-Aethyl-1, 2, 3triphenyl-1, 2dihydrochinoxalin.

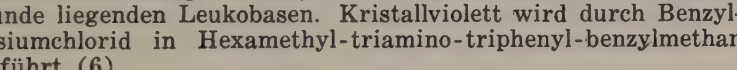


Aus Flavindulin entstehen Dihydroprodukte, denen Freund und Richard (2) verschiedene Konstitutionen zuschreiben, je nachdem für die Reaktionen Methyl- bzw. Aethylmagnesiumhalogenid oder Phenylmagnesiumbromid verwendet wurde.

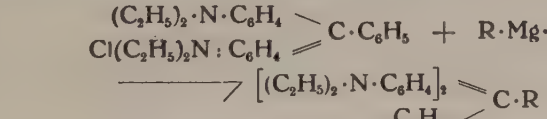




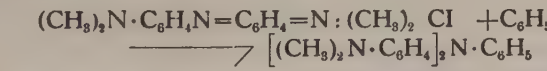
Salze von Triphenylmethanfarbstoffen reagieren mit Grignardlösungen unter Bildung von Alkyl- oder Arylderivaten der den Salzen zu Grunde liegenden Leukobasen. Kristallviolett wird durch Benzylmagnesiumchlorid in Hexamethyl-triamino-triphenyl-benzylmethan übergeführt (6).



In gleicher Weise setzt sich nach Untersuchungen von Freund und Richard (2) Brillantgrün mit Organomagnesiumverbindungen zu Tetraäthyl-diamino-triphenylalkylmethan um.



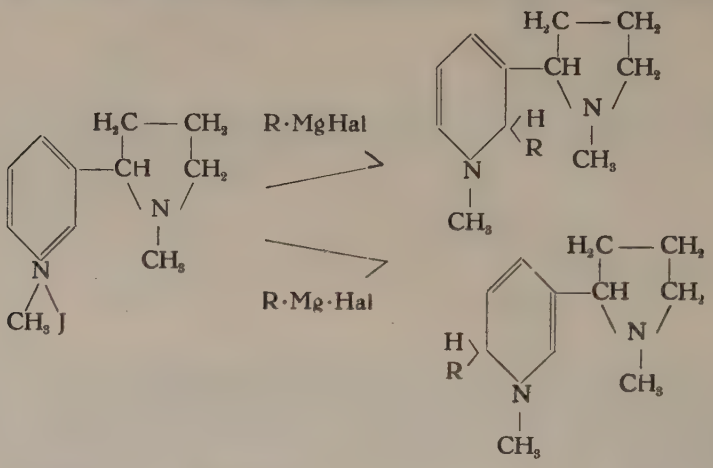
Auch bei den Indaminen konnten Madelung und Mitarbeiter (7) einen Umsatz mit Organomagnesiumverbindungen feststellen. Aus Bindschedler's Grün und Phenylmagnesiumbromid entsteht so p-p'-Tetramethyl-diamino-triphenylamin.



Die Reaktion von Grignardlösungen mit Nikotin-N-monojodmethylat [1]) ist im Jahre 1926 von Karrer und Widmer (8) durch-

[1]) Da Nikotin außer einem Dijodmethylat noch zwei Monojodmethylate bildet, so werde ich zukünftig das Jodmethylat, das am Pyridinstickstoff Jodmethyl trägt, als Nikotin-N-monojodmethylat und das am Pyrrolidinstickstoff halogenalkylierte Produkt als Nikotin-N'-monojodmethylat bezeichnen.

geführt. Sie konnten zeigen, daß in die in geringer Menge entstandenen Basen die entsprechenden Alkylreste eingetreten sind, und geben für die Dihydronikotine zwei Formeln an.



Während sich die Reaktion von Grignardreagens mit Nikotin-N-monojodmethylat, wenn auch mit sehr schlechten Ausbeuten, durchführen läßt und gut zu charakterisierende Produkte liefert, so war es doch noch nicht möglich, bei dem Stammkörper des Nikotins, dem Pyridin, durch Einwirkung von Grignardlösungen auf dessen Halogenalkylate Dihydropyridine oder irgendwelche anderen Reaktionsprodukte in reiner Form zu erhalten. M. Freund, der mit seinen Mitarbeitern Versuche nach dieser Richtung angestellt hatte, schreibt dazu (4): „Es ist aber nicht gelungen, ein Produkt zu isolieren, welches als Derivat des von A. W. Hofmann entdeckten, am Stickstoff alkylierten Dihydropyridins aufgefaßt werden könnte; es wurden stets nur amorphe, leicht veränderliche Substanzen erhalten."

Diese von Freund und seinen Mitarbeitern angestellten Versuche habe ich noch einmal bearbeitet, um festzustellen, ob es nicht doch möglich ist, die hierbei entstehenden Reaktionsprodukte in analysenreiner Form zu isolieren.

Weiterhin habe ich Organomagnesiumverbindungen auch auf Halogenalkylate von Pyridinderivaten einwirken lassen, um auch hier den Reaktionsverlauf zu studieren und auf diese Weise neue, alkaloidähnliche Basen zu synthetisieren.

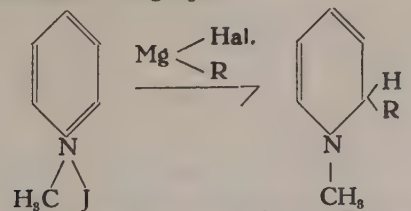
Bei Anwendung der Freundschen Reaktion auf Nikotinhalogenalkylate bot sich insofern noch ein interessantes Problem, als zu untersuchen war, ob außer dem Nikotin-N-monojodmethylat auch die beiden anderen Jodmethylate des Nikotins, nämlich Nikotindijodmethylat und Nikotin-N'-monojodmethylat, sich mit Organomagnesiumverbindungen umsetzen und welche Konstitutionen bei den erhaltenen Reaktionsprodukten vorliegen würden.

Man hätte erwarten können, daß das Dijodmethylat in der gleichen Weise reagieren würde wie das Jodmethylat, das Karrer bearbeitet hat. Außerdem hätte man annehmen können, daß das N'-monojodmethylat mit Grignardlösung überhaupt nicht in Reaktion treten würde, da eine solche Reaktion bei hydrierten Halogenalkylaten in der Literatur kein Analogon hat. Beide Annahmen erwiesen sich, wie aus dem Folgenden hervorgeht, als nicht zutreffend.

II. Einwirkung von Grignardreagens auf Pyridinhalogenalkylate und -arylate.

Bei der Einwirkung von Magnesiumorganoverbindungen auf Pyridinhalogenalkylate bzw. -arylate hat sich gezeigt, daß bei Anwendung von Magnesiumjodmethyl, Magnesiumbromäthyl und Magnesiumbrompropyl die Reaktion offenbar zu anderen Ergebnissen führt als bei Anwendung von Phenylmagnesiumbromid oder Benzylmagnesiumchlorid.

Bei Einführung einer Methyl-, Aethyl- oder Propylgruppe in das Pyridinsystem durch Grignardreagens entstehen Produkte, die untereinander sehr ähnlich sind. Die Aufarbeitung geschah in der Weise, daß nach dem in meistens ziemlich lebhafter Reaktion stattgefundenen Umsatz des Jodmethylates mit der Grignardlösung die entstandenen Verbindungen durch verd. Salzsäure zersetzt wurden und die Basen nach Zusatz von Ammoniumchlorid durch Ammoniakwasser ausgefällt und in Aether aufgenommen wurden. Nach Abdestillieren des Aethers konnten in über 90 % Rohausbeute bräunlich bis dunkelrot gefärbte, flüssige Basen erhalten werden, die einen coniinartigen Geruch haben und die Schleimhäute der Nase und des Halses stark reizen. Die Wirkung tritt nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit auf. Die Basen sind unbeständig und haben in ihren Eigenschaften eine große Aehnlichkeit mit den von A. W. Hofmann (9) beschriebenen N-alkylierten Dihydropyridinen, die sich gleichfalls an der Luft zersetzen und leicht verharzen. Die Unbeständigkeit der von mir dargestellten Basen ist so groß, daß sie selbst in ätherischer Lösung nicht haltbar sind. Die Basen wurden zur Reinigung im Vacuum destilliert. Hierbei verharzt auch im Stickstoffstrom ein sehr großer Teil der Base. Durch mehrfache Destillation gelang es, hellgelbe Flüssigkeiten in mäßiger Ausbeute zu erhalten, deren Analysenwerte auf die Formel $C_8H_{13}N$ und $C_9H_{15}N$ stimmen und damit zeigen, daß hier die gesuchten Derivate des N-methyl-dihydropyridins vorliegen. Demnach hat sich der Reaktionsvorgang folgendermaßen abgespielt:



(R = Methyl, Aethyl oder Propyl.)

Die N-methyl-α-alkyl-dihydropyridine sind leicht löslich in Alkohol und geben mit Pikrinsäure amorphe Pikrate, bei denen alle Kristallisationsversuche erfolglos waren.

Eine merkwürdige Erscheinung zeigte sich bei der Behandlung der von mir dargestellten Dihydropyridine mit Jodmethyl. Die Basen geben sowohl undestilliert als auch nach der Destillation mit überschüssigem Jodmethyl in kleiner, wechselnder Ausbeute weiße kristallisierte Jodmethylate. Die Reaktion verläuft ohne Lösungsmittel bisweilen sehr heftig. Aus N-methyl-α-methyl-dihydropyridin und Jodmethyl entsteht ein schlecht kristallisierender Körper, der bei vorsichtigem Erhitzen bei hoher Temperatur sublimiert. Stark erhitzt zersetzt er sich unter Entwicklung eines aminartigen Gases.

Dieselben Eigenschaften zeigen auch die bei der Behandlung von N-methyl-α-äthyl-dihydropyridin und N-methyl-α-propyl-dihydropyridin mit Jodmethyl erhaltenen Produkte. Vergleicht man noch die Analysenwerte dieser Jodmethylate, so ist an einer Identität der Jodmethylate untereinander nicht zu zweifeln . So zeigen die C, H-Bestimmungen folgende Werte:

N-methyl-α-methyl-dihydropyridin + Jodmethyl
C 25,25 %; 25,44 % H 6,33 %; 6,39 %

N-methyl-α-äthyl-dihydropyridin + Jodmethyl
C 25,07 %; 25,4 % H 6,04 %; 6,2 %

N-methyl-α-propyl-dihydropyridin + Jodmethyl
C 25,48 % H 6,39 %

Die Analysenresultate stimmen am besten auf Tetramethylammoniumjodid, $C_4 H_{12} NJ$, mit dem diese Verbindungen auch in ihren Eigenschaften die größte Aehnlichkeit aufweisen. Da aber Tetramethylammoniumjodid einen Kohlenstoffgehalt von 23,80 % und einen Wasserstoffgehalt von 6,01 % verlangt, so sind die zu hoch gefundenen C-Werte vielleicht darauf zurückzuführen, daß das von mir erhaltene Tetramethylammoniumjodid trotz aller Reinigungen noch mit Spuren einer anderen Verbindung verunreinigt war, die bei der Kristallisation nicht entfernt werden konnten.

Diese zumindest sehr merkwürdige Reaktion läßt sich nur so erklären, daß infolge der überaus leichten Zersetzbarkeit dieser Basen sich Amin oder Ammoniak in kleinen Mengen abspaltet, das bei der Vereinigung mit Jodmethyl zur Bildung von Tetramethylammoniumjodid führt, so daß diese Reaktion als Sekundärreaktion aufzufassen ist.

Während die Organomagnesiumverbindungen, die die Methyl-, Aethyl- oder Propylgruppe enthalten, mit Pyridinjodmethylat flüssige Basen liefern, deren Analysen den Nachweis der Freundschen Reaktion beim Pyridin erbringen, entstehen aus Phenylmagnesiumbromid oder Benzylmagnesiumchlorid und Pyridinhalogenalalkyl bzw. -aryl ganz andersartige Produkte. Sie sind in allen Fällen amorph, gelbrot, rot oder braun gefärbt und beständig. Trotz aller Bemühungen war es nicht möglich, diese Produkte bzw. ihre Derivate in kristallisiertem Zustand zu erhalten. Die Reaktion mit den Grignard-

lösungen verläuft ziemlich lebhaft. Beim Zersetzen des Reaktionsproduktes mit Eiswasser fallen amorphe halogenhaltige Produkte aus, die in Chloroform gelöst durch Schütteln mit Natronlauge in halogenfreie Substanzen übergeführt werden konnten, die als die eigentlichen Basen angesehen werden müssen. Da sie auch amorph sind und nur amorphe Derivate liefern, wurde von einer weiteren Untersuchung Abstand genommen.

III. Reaktion von Organomagnesiumverbindungen mit Nikotin-halogenalkylaten.

Nachdem die Einwirkung von Grignardlösung auf Pyridinhalogenalkylate zu den erwarteten Produkten geführt hatte, wandte ich mich der Untersuchung eines Pyridinderivates, des Nikotins, zu. Wie schon erwähnt, haben Karrer und Widmer den durchaus normalen Verlauf der Reaktion von Grignardlösung mit Nikotin-N-monojodmethylat zeigen können. Sie stellten Dihydronikotine dar, die am Pyridinstickstoff eine Methylgruppe und in α-Stellung zum Stickstoff eine Methyl-, Aethyl-, Propyl- oder Butylgruppe trugen. Die Ausbeuten betrugen nur 5,3 bis 7,4 %. Die Basen sind sehr unbeständig und zersetzen sich innerhalb kurzer Zeit an der Luft.

Ganz anders verhalten sich, was Eigenschaften und Ausbeuten anbetrifft, die von mir in größerer Zahl dargestellten Basen aus Nikotindijodmethylat und Organomagnesiumverbindungen.

Läßt man auf Nikotindihalogenalkylat Grignardlösungen im Ueberschuß einwirken, so erhält man nach lebhafter Reaktion in etwa 80 % Ausbeute hellgelb bis bräunlich gefärbte ölige Basen, die bei Verwendung von Magnesiumhalogenalkyl leichtflüssige, bei Anwendung von Benzylmagnesiumchlorid und Phenylmagnesiumbromid dickflüssige bzw. syrupartige Konsistenz bei Zimmertemperatur aufweisen. Die Basen lösen sich leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln und sind in Wasser nahezu unlöslich. Sie haben einen charakteristischen Geruch und lassen sich im Vacuum unzersetzt destillieren. An der Luft färben sie sich nach einiger Zeit dunkel, sind aber doch wesentlich beständiger als die von Karrer und Widmer (8) beschriebenen Produkte. Sie zeigen damit in dieser Eigenschaft eine bemerkenswerte Verschiedenheit von diesen. Ganz eindeutig ergibt sich der Unterschied aus den Analysen. Die Analysenwerte der Basen, deren Salze und Jodmethylate zeigen einen ganz anderen Reaktionsverlauf als man erwartet. Außer dem an den Pyridinstickstoff und dem in α-Stellung dazu eingetretenen Alkyl werden nämlich noch zwei Kohlenwasserstoffreste in das Molekül eingeführt. In klarer Weise lassen sich auf Grund der Analysen die durchgeführten Reaktionen dieser Reihe folgendermaßen formulieren:

$$C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3J)_2 + 2 \cdot MgJCH_3 = C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3)_2\ (CH_3)_2 + 2MgJ_2$$

$$C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3J)_2 + 2MgBrC_2H_5 = C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3)_2\ (C_2H_5)_2 + 2MgJBr$$

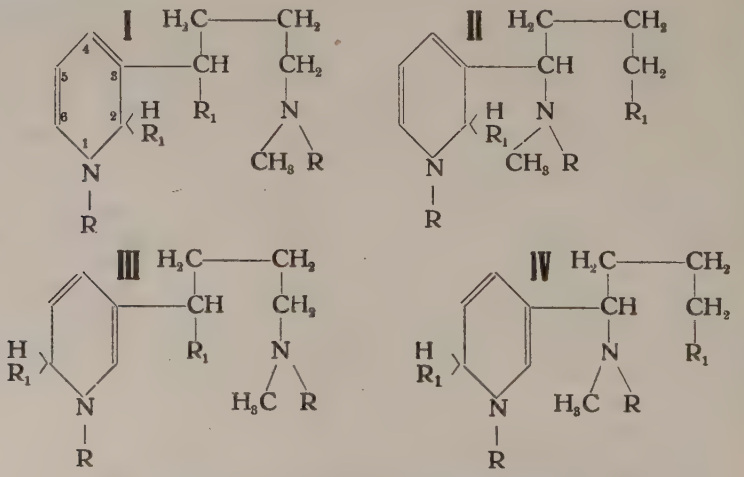
$$C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3J)_2 + 2MgBrC_6H_5 = C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3)_2\ (C_6H_5)_2 + 2MgJBr$$

$$C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3J)_2 + 2MgCl \cdot CH_2 \cdot C_6H_5 = C_{10}H_{14}N_2\ (CH_3)_2\ (CH_2C_6H_5)_2 + 2MgJCl$$

$$C_{10}H_{14}N_2\ (C_2H_5Br)_2 + 2MgJCH_3 = C_{10}H_{14}N_2\ (C_2H_5)_2\ (CH_3)_2 + 2MgJBr$$

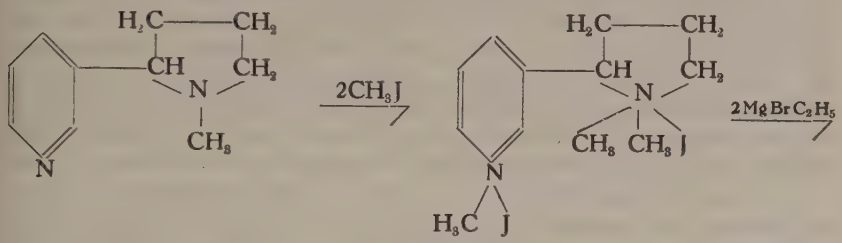
Die Molekulargewichtsbestimmung des Pikrates der aus Nikotindijodmethylat und Phenylmagnesiumbromid erhaltenen Base nach Rast ergab Werte, die die Größe des Moleküls im Sinne der oben stehenden Reaktionsformeln bestätigen. Was die Aufstellung von Konstitutionsformeln für die Basen anbelangt, so erscheint als sicher, daß die Einführung von Alkyl- bzw. Arylgruppen analog den Reaktionen beim Chinolin,Isochinolin usw. erfolgt ist, also an dem Pyridinstickstoff und in α-Stellung dazu unter Aufhebung der Doppelbindung. Aufzuklären bleibt aber ebenso wie bei den Karrerschen Basen, ob die eine Alkyl- bzw. Arylgruppe in die Stellung 2 oder Stellung 3 des Pyridinringes getreten ist. Die Vermutung, daß eine zweite Reaktion am Pyrrolidinring erfolgt ist, und zwar in der Weise, daß das am Stickstoff sitzende Halogenalkyl sich ebenfalls mit Grignardlösung umgesetzt hat unter Aufspaltung des Pyrrolidinringes, findet eine große Stütze in der mit der Base durchgeführten erschöpfenden Methylierung nach Hofmann. Die Basen geben mit Jodmethyl Dijodmethylate, zum Teil gut kristallisiert, die sich mit Alkali oder besser mit Silberoxyd und Alkali spalten lassen. Hierbei entsteht Trimethylamin, das als Goldsalz und als Tetramethylammoniumjodid identifiziert wurde, und eine Base mit nur noch einem Stickstoff-Atom im Molekül.

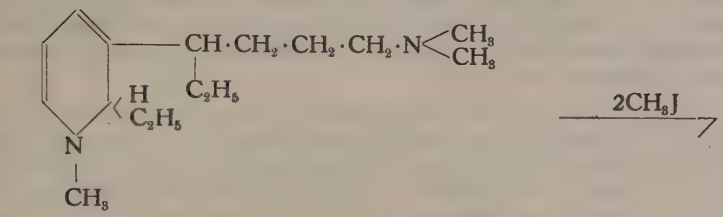
Nimmt man den Eintritt der Alkyl- oder Arylgruppen in der eben erwähnten Weise an, so ergeben sich vier Möglichkeiten für die Konstitutionen der Basen:

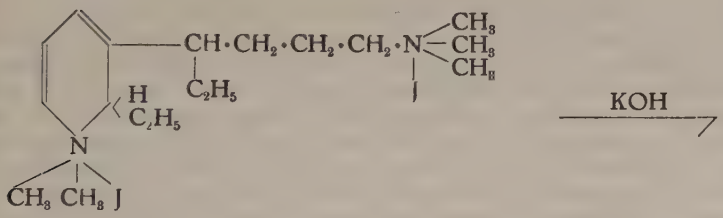


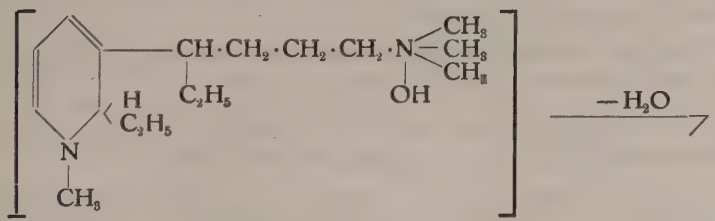
(R = CH_3, C_2H_5; R_1 = CH_3, C_2H_5, C_6H_5, $CH_2 \cdot C_6H_5$)

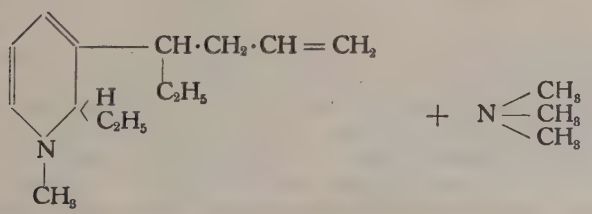
Unter Zugrundelegung des Formelbildes I läßt sich für den Reaktionsverlauf zwischen Nikotindihalogenalkylat und Grignardreagens und für den Abbau des Reaktionsproduktes folgendes Schema aufstellen, das selbstverständlich auch auf die anderen drei zur Diskussion stehenden Konstitutionsformeln übertragbar ist.











Die aus Nikotindihalogenalkylat und Grignardlösung entstehenden Basen haben den Reaktionsformeln und Analysen nach zwei Doppelbindungen im Pyridinring. Versuche, diese Doppelbindungen mit Natrium und Alkohol oder durch katalytisch erregten Wasserstoff abzusättigen, hatten das Ergebnis, daß lediglich eine Doppelbindung hydriert wurde. Die katalytische Hydrierung wurde bei Zimmertemperatur mit Palladium als Katalysator durchgeführt. Hierbei wurde die Aufnahme von nur einem Mol Wasserstoff beobachtet.

Das Reduktionsprodukt war völlig identisch mit demjenigen, das bei Anwendung von Natrium und Alkohol erhalten wurde. Beide lieferten dieselben gutkristallisierten Pikrate und Jodmethylate. Die hydrierten Basen entfärben Kaliumpermanganat und addieren Brom.

Aus der Einführung von Brom in das Molekül der nicht hydrierten Basen ließ sich auch die Anzahl der Doppelbindungen nicht festlegen. Ich konnte zwar eine ölige bromierte Base isolieren und sie durch ein Jodmethylat charakterisieren, ohne jedoch aus dessen Analysenergebnissen Schlüsse auf die Anwesenheit von zwei Doppelbindungen ziehen zu können.

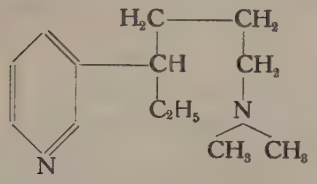
Um zwischen den zur Diskussion stehenden Formelbildern I, II oder III, IV zu entscheiden, also festzustellen, ob die in α-Stellung zum Pyridinstickstoff stehende Alkyl- oder Arylgruppe am Kohlenstoffatom 2 oder 6 sich befindet, wurden Oxydationsversuche mit konz. Salpetersäure unternommen. Bekanntermaßen führt die Behandlung von Nikotin mit Salpetersäure zur Nikotinsäure (10). Würde die Oxydation bei den von mir dargestellten Basen in gleichem Sinne erfolgen, so müßten im Falle I und II N-methyl-chinolinsäure, im Falle III und IV N-methyl-isocinchomeronsäure resultieren. Leider ging die Oxydation, wahrscheinlich infolge der Instabilität des Dihydropyridinringes, zu weit. Es wurde als einziges Oxydationsprodukt Oxalsäure gefaßt. Versuche, durch andere Oxydationsmittel, wie Chromsäure, Permanganat oder verd. Salpetersäure, diese Frage zu entscheiden, konnten aus dem eingangs erwähnten Grunde nicht mehr durchgeführt werden.

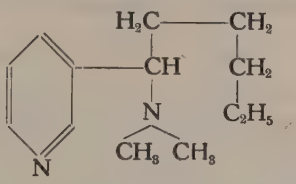
Aus den Umsetzungen von Nikotindijodmethylat mit Organomagnesiumverbindungen geht hervor, daß auch der Pyrrolidinring des Nikotins an der Reaktion beteiligt ist. Sehr naheliegend war es nun, zu untersuchen, ob das nur am Pyrrolidinring jodmethylierte Nikotin ebenfalls mit Grignardlösung reagieren würde.

Zu diesem Zweck stellte ich nach der Vorschrift von Pictet und Généquand (11) Nikotin-N′-monojodmethylat dar. Da dies nicht kristallin ist, sondern eine dickflüssige, nicht destillierbare Masse bildet, muß man darauf bedacht sein, das zähflüssige Jodmethylat von nicht in Reaktion getretenen Ausgangsmaterialien zu befreien. Dies wurde erreicht durch Digerieren der Masse mit Aether und nachfolgendes Trocknen bei 110°. Zu dem erkalteten Produkt wurde überschüssiges Grignardreagens, das aus Magnesium, Bromäthyl und Aether dargestellt war, gegeben und mehrere Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Eine sichtbare Reaktion trat nicht ein. Nach 24stün-

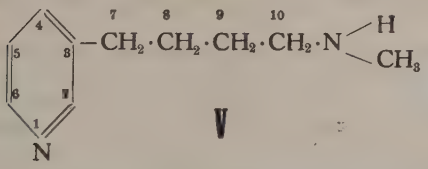
digem Stehen wurde die Reaktionsmasse aufgearbeitet und hierbei eine hellgelbe Base in mäßiger Ausbeute isoliert, die außerordentlich unbeständig war und sich an der Luft sehr bald dunkel färbte. Sie wurde im Vacuum destilliert und dann analysiert. Wenn auch die Analysenwerte der Base infolge der großen Unbeständigkeit derselben nicht vollauf befriedigende Uebereinstimmung ergeben haben, so geht doch ohne weiteres aus ihnen hervor, daß das Ausgangsmaterial in Reaktion getreten sein muß. Dafür spricht auch die Unbeständigkeit gegenüber Nikotin; fernerhin das Unvermögen im Gegensatz zu Nikotin kristallisierte Salze, wie Perchlorat und Jodmethylat, zu bilden.

Ueber die Konstitution dieser Verbindungen lassen sich einstweilen nur Vermutungen äußern. Ist die Reaktion analog der zwischen Nikotindijodmethylat und Grignardlösung verlaufen, so kommen folgende Formulierungen in Betracht:

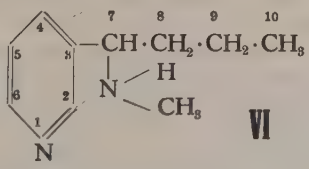




Aus dem Dijodmethylat und aus dem N′-monojodmethylat des Nikotins entstehen Basen, die in ihren Eigenschaften und Konstitutionen der Ausgangsbase, dem Nikotin, nicht mehr ähnlich sind. Eine Bezeichnung dieser Basen als Hydronikotine würde nicht richtig sein; sie als Dihydropyridine zu formulieren wäre aber, selbst wenn die Konstitutionen der Basen gesichert sind, wegen der langen Seitenkette in β-Stellung außerordentlich schwierig. Ich werde daher die aus Nikotindijodmethylat und Grignardlösung entstehenden Produkte als Dihydronikopyrine bezeichnen. Aus dem Namen läßt sich ersehen, daß hier stickstoffhaltige Basen vorliegen. Dem als Stammkörper angenommenen N i k o p y r i n muß eine der beiden Konstitutionen zuerteilt werden:



V



VI

Würde den aus Nikotin-dijodmethylat und Organomagnesiumverbindungen erhaltenen Produkten die bereits besprochenen Formeln I oder III zukommen, so hätte das Nikopyrin die Konstitution V, im anderen Falle (II, IV) die Konstitutionsformel VI. Die Basen sind vierfach durch Alkyl- oder Arylgruppen substituiert, von denen je zwei gleich sind. Zwei gleiche Gruppen haben ihren Sitz an den

beiden Stickstoffatomen, für die anderen beiden kommen die Stellungen 2, 6, 7 und 10 in Frage.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Es ist erstmals gelungen, Pyridinhalogenalkylate mit Grignardlösungen zu wohldefinierten Verbindungen umzusetzen. Die Bildung dieser neuen Pyridinbasen erfolgt in analoger Weise der von M. Freund und seinen Mitarbeitern geklärten Reaktionen.

2. Das Nikotindijodmethylat reagiert mit Organomagnesiumverbindungen nicht nur im Sinne Freunds unter Bildung eines in α-Stellung zum Pyridinstickstoff und am Stickstoff selbst alkylierten Dihydronikotins, sondern auch mit dem Pyrrolidinhalogenalkylat unter Aufspaltung des Ringes.

3. Das nur am Pyrrolidinstickstoff halogenalkylierte Nikotin tritt mit Organomagnesiumverbindungen ebenfalls in Reaktion unter Bildung einer sehr unbeständigen Base, deren Konstitution noch nicht einwandfrei feststeht.

IV. Beschreibung der Versuche.

N-methyl-α-methyl-dihydropyridin.

Zu 2,2 g Pyridinjodmethylat (0,01 Mol), hergestellt aus äquimolaren Mengen Pyridin und Jodmethyl, wurde eine Grignardlösung gegeben, bestehend aus 2,8 g Methyljodid, 0,5 g Magnesium und etwa 25 ccm abs. Aether (0,02 Mol). Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad trat lebhafte Reaktion ein. Nach deren Beendigung wurde die schwarz-grüne Lösung unter Eiskühlung mit 2 n Salzsäure zersetzt, wobei die Färbung nach rotgelb umschlug. Die saure Lösung wurde mit wenig Aether ausgeschüttelt, um nichtbasische Bestandteile zu entfernen, dann nach Zusatz von Ammoniumchlorid mit Ammoniak alkalisch gemacht und die ausfallende Base in Aether aufgenommen. Der tief dunkelrot gefärbte Aether wurde über Natriumsulfat getrocknet. Durch kräftiges Schütteln wurde der Aether klar, trübte sich aber bald wieder infolge Zersetzung der gelösten Base. Nach Abdampfen des Aethers blieb eine braune, fast klare Flüssigkeit als Rückstand. Rohausbeute 1,0 g (93 % der Theorie). Die Base riecht coniinartig und reizt die Schleimhäute. Sie ist sehr unbeständig. Beim Erhitzen im Vacuum bei 12 mm Druck zersetzt sie sich und verharzt.

Einwirkung von Methyljodid: 0,2 g N-methyl-α-methyldihydropyridin wurden in wenig Methanol gelöst und dazu Methyljodid im Ueberschuß gegeben. Nach kurzem Erwärmen trat lebhafte Reaktion ein, und es schied sich bald in kleiner Menge ein kristallines Produkt ab, das abgesaugt und mehrfach aus Aethanol umkristallisiert wurde. Zur Analyse wurde es bis zur Gewichtskonstanz bei 100°, 12 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet.

24,3 mg Sbst.: 22,5 mg CO_2; 13,75 mg H_2O
21,7 mg Sbst.: 20,2 mg CO_2; 12,40 mg H_2O
Gef.: C 25,25 % H 6,33 %
C 25,44 % H 6,39 %
Ber. auf $(CH_3)_4NJ$: 23,80 % C 6,01 % H.

Das Jodmethylat hat keinen Schmelzpunkt. Es sublimiert bei hoher Temperatur. Stark erhitzt zersetzt es sich unter Entwicklung von Amin.

N-methyl-α-äthyl-dihydropyridin.

7,7 g Pyridinjodmethylat (0,035 Mol) wurden mit einer Grignardlösung, die aus 7,7 g Aethylbromid 1,7 g Magnesium und 50 ccm Aether (0,07 Mol) dargestellt war, in Reaktion gebracht. Nach deren Beendigung wurde in der gleichen Weise aufgearbeitet, wie bei der Darstellung von N-methyl-α-methyl-dihydropyridin beschrieben wurde.

Erhalten wurden 3,9 g einer braunen öligen Base (90,7 %). Die Base wurde zunächst bei 7 mm Druck destilliert, wobei die Hauptmenge zwischen 110° und 140° überging. Ein sehr großer Teil der Base zersetzte sich, besonders dann, wenn die Destillation nicht schnell durchgeführt wurde. Durch nochmalige Destillation bei 3 mm Druck wurden 1,1 g einer hellbraunen Flüssigkeit erhalten, die bei 102°—106° siedet (3 mm).

Analyse:

4,395 mg Sbst.: 12,476 mg CO_2; 4,215 mg H_2O
$C_8H_{13}N$ (123,11) Ber. C 77,98 % H 10,64 %
Gef. C 77,41 % H 10,73 %

Einwirkung von Methyljodid: 0,2 g N-methyl-α-äthyldihydropyridin wurden in 3 ccm Methanol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Es bildete sich in kleiner Ausbeute ein farbloses kristallisiertes Produkt, das seinem Aussehen und seinen Eigenschaften nach mit dem aus N-methyl-α-methyldihydropyridin und Methyljodid erhaltenen Produkt identisch ist.

Analyse:

27,2 mg Sbst.: 25,0 mg CO_2; 14,7 mg H_2O
22,55 mg Sbst.: 21,0 mg CO_2; 12,5 mg H_2O
23,3 mg Sbst.: 21,1 mg CO_2; 12,7 mg H_2O
(100°, 12 mm, über P_2O_5)
Gef.: C 25,07 % H 6,04 %
C 25,40 % H 6,2 %
C 24,70 % H 6,1 %
Ber. auf $(CH_3)_4NJ$: 23,80 % C 6,01 % H

N-methyl-α-propyl-dihydropyridin.

Aus 2,4 g Magnesium, 12,3 g Propylbromid und 50 ccm abs. Aether wurde eine Grignardlösung hergestellt (0,01 Mol), die zu 11,1 g Pyridinjodmethylat (0,05 Mol) gegeben wurde. Nach der lebhaften Reaktion wurde die schwarz-grüne Flüssigkeit in der üblichen Weise aufgearbeitet. Es wurden 6,1 g (93,4 % der Theorie) dunkelrotes, klares Oel erhalten, das stark coniinartig riecht. Durch dreimaliges, möglichst schnell durchgeführtes Destillieren bei 3 mm Druck wurde eine dunkelgelbe Base erhalten, 1,6 g, deren Farbe sich an der Luft bald nach rot vertiefte. Die Fraktion zwischen 95° und 125° wurde analysiert.

Analyse:

3,929 mg Sbst.: 11,34 mg CO_2; 3,94 mg H_2O
$C_9H_{15}N$ (137,12) Ber.: C 78,75 % H 11,02 %
Gef.: C 78,72 % H 11,24 %

Auch bei der Destillation im Stickstoffstrom zersetzte sich ein großer Teil der Base.

Reaktion mit Methyljodid: Zu einer Lösung von 0,4 g N-methyl-α-propyl-dihydropyridin in 3 ccm Methanol wurde Methyljodid im Ueberschuß gegeben. Es entstand nach kurzer Zeit ein kristallines Produkt, 150 mg, das in seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung gleich ist den aus N-methyl-α-methyl-dihydropyridin bzw. N-methyl-α-äthyl-dihydropyridin und Jodmethyl erhaltenen Produkten.

Analyse:

3,575 mg Sbst. (100°, 12 mm, über P_2O_5):
3,34 mg CO_2; 2,04 mg H_2O
Gef: C 25,48 % H 6,39 %
Ber. auf $(CH_3)_4NJ$: 23,80 % C 6,01 % H

Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Pyridinjodmethylat.

In eine Grignardlösung, bestehend aus 1,6 g Magnesium, 10,5 g Brombenzol und 40 ccm abs. Aether wurden 7,4 g gut getrocknetes Pyridinjodmethylat eingetragen. Nach der ziemlich lebhaft verlaufenden Reaktion wurde die Lösung noch etwa 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und nach Erkalten in Eiswasser gegossen. Hierbei schied sich außer Magnesiumhydroxyd ein amorphes rotgefärbtes Produkt aus, das sich beim Ansäuern der Lösung mit Salzsäure nicht löste. Zur Entfernung des als Nebenprodukt entstandenen Diphenyls wurde das angesäuerte Reaktionsprodukt mit Wasserdampf destilliert. Im Destillierkolben verblieb ein dickflüssiges dunkles Oel, das nach dem Erkalten erstarrte. Das Produkt, 4,1 g, erwies sich als amorph und war rotbraun gefärbt. Es beginnt bei 194° zu erweichen und zersetzt sich bei 200°—202° unter heftiger Gasentwicklung. Dabei tritt ein aminartiger Geruch auf. Das Produkt ist halogenhaltig. Durch Erhitzen mit konz. Salpetersäure treten neben braunen auch violette Dämpfe auf. Es ist leicht löslich in Chloroform und Alkohol, schwer in Aceton und unlöslich in Wasser von Zimmertemperatur, Benzol, Petroläther und Essigester. Um das Halogen aus dem Produkt zu entfernen, wurde es in Chloroform gelöst und kräftig mit 2 n Natronlauge durchgeschüttelt. Nach Trocknen des Chloroforms mit Calciumchlorid und Abdampfen des Lösungsmittels verblieb ein brauner Rückstand, der sich als halogenfrei erwies und im Gegensatz zu dem Ausgangskörper in Benzol leicht löslich und in Methanol außerordentlich schwer löslich ist. Wahrscheinlich liegt hier die gesuchte Base vor. Das braune Produkt schmilzt bei 88°—89° unter Zersetzung und bildet mit Pikrinsäure ein amorphes Pikrat, mit Perchlorsäure ein Perchlorat, das aber ebenso wie die Base selbst auf keine Weise in kristalliner Form erhalten werden konnte.

Einwirkung von Benzylmagnesiumchlorid auf Pyridinjodmethylat.

5,5 g Pyridinjodmethylat (0,025 Mol) wurden mit einer Grignardlösung, die aus 1,2 g Magnesium, 6,3 g Benzylchlorid und 30 ccm abs. Aether (0,05 Mol) dargestellt war, zur Reaktion gebracht. Bei der Zersetzung des Reaktionsproduktes mit Eiswasser entstand auch hier ein rotgelbes, amorphes Produkt, unlöslich in Aether, sehr schwer löslich in Wasser und 2 n Salzsäure und leicht löslich in Alkohol. Kristallisationsversuche waren ohne Erfolg.

N, N'-dimethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin.

Zu 8,9 g gut getrocknetem Nikotindijodmethylat (0,02 Mol), das nach einem von Pictet und Généquand (11) angegebenen Verfahren aus Nikotin und Jodmethyl dargestellt war, wurde eine Grignardlösung gegeben, bestehend aus 8,6 g Methyljodid, 1,8 g Magnesiumspänen und 25 ccm abs. Aether (0,06 Mol). Die sofort einsetzende, sehr lebhafte Reaktion führte zu einer Lösung, die unter Kühlung mit Wasser zersetzt und dann mit Salzsäure angesäuert wurde. Durch Zugabe von Ammoniumchlorid und Ammoniak zu der sauren Lösung wurde die Base in Freiheit gesetzt und dann in 500 ccm Aether aufgenommen. Nach Trocknen des Aethers mit Natriumsulfat und Abdestillieren blieben 3,4 g (77 %) der Base als leichtbewegliches, hellgelbes Oel zurück. Die Base ist längere Zeit an der Luft beständig. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton Chloroform, Essigester, Benzol, Ligroin, Petroläther und Aether und schwer löslich in Wasser. Ihr Siedepunkt liegt bei 164°—165° (14 mm).

Analyse:

33,6 mg Sbst.: 92,9 mg CO_2; 35,7 mg H_2O
$C_{14}H_{26}N_2$ (222,22) Ber. C 75,60 % H 11,76 %
Gef. C 75,41 % H 11,89 %

Dijodmethylat: 200 mg Base wurden in wenig Methanol gelöst und Jodmethyl im Ueberschuß zugegeben. Nach kurzer Zeit entstand in guter Ausbeute ein kristallines Jodmethylat, das aus Methanol umkristallisiert wurde. Blättchen, die bei 263° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse:

39,1 mg Sbst.: 54,2 mg CO_2; 22,5 mg H_2O
4,400 mg Sbst.: 6,130 mg CO_2; 2,565 mg H_2O
2,585 mg Sbst.: 0,1156 ccm N, 25°, 759 mm.
126,7 mg Sbst.: 116,8 mg AgJ
$C_{16}H_{32}N_2J_2$ (506,13) Ber. C 37,94 % H 6,37 % N 5,53 %
Gef. C 37,80 % H 6,44 % N 5,12 %
C 38,00 % H 6,52 %
Ber. J 50,16 % Gef. J 49,83 %

Katalytische Hydrierung von N, N'-dimethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin.

1,8 g N, N'-dimethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin wurden in 50 ccm 10 % Essigsäure gelöst und mit Palladiumkohle, die vorher mit Wasserstoff gesättigt war, in einer Wasserstoffatmosphäre ge-

schüttelt. Nach Verlauf von vier Stunden war die Hydrierung beendet. Die 1,8 g der Base hatten 195 ccm Wasserstoff absorbiert, was einer Aufnahme von einem Mol Wasserstoff entsprach. Die hydrierte essigsaure Lösung wurde nach dem Filtrieren mit Natronlauge alkalisch gemacht. Durch Ausäthern und Abdestillieren des Aethers wurden 1,7 g leichtbewegliches, hellgelbes Oel erhalten, das der Destillation unter Atmosphärendruck unterworfen wurde. Der zwischen 262°—268° übergehende Hauptanteil wurde zur Analyse verwendet.

Analyse:

4,218 mg Sbst.: 11,61 mg CO_2; 4,80 mg H_2O
$C_{14}H_{28}N_2$ (224,24) Ber. C 74,92 % H 12,59 %
Gef. C 75,07 % H 12,73 %

Dijodmethylat: 300 mg N, N'-dimethyl-dimethyl-tetrahydro-Nikopyrin wurden in 2 ccm Aethanol gelöst und überschüssiges Jodmethyl hinzugegeben. Farblose Nadeln, die aus Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser umkristallisiert wurden. Smp. 213° unter Zersetzung.

Analyse:

36,7 mg Sbst. (12 mm, 100°, über P_2O_5):
51,2 mg CO_2; 23,5 mg H_2O
$C_{16}H_{34}N_2J_2$ (508,14) Ber. C 37,79 % H 6,74 %
Gef. C 38,05 % H 7,16 %

Pikrat: 200 mg der hydrierten Base wurden in Alkohol gelöst und dazu alkoholische Pikrinsäure gegeben. Es bildete sich ein kristallines Pikrat, das durch Umkristallisieren aus Eisessig in Prismen erhalten wurde, die unter Zersetzung bei 178°—179° schmelzen.

Reduktion von N, N'-dimethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin mit Natrium und Alkohol.

2,2 g N, N'-dimethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin wurden in 50 ccm Aethanol gelöst und die Lösung zum Sieden erhitzt. Hierzu wurden innerhalb von 20 Minuten 7 g Natrium in kleinen Stücken gegeben. Nach beendigter Wasserstoffentwicklung wurden zu der Lösung 50 ccm Wasser hinzugesetzt. Nach Ansäuern mit Salzsäure und Abdestillieren des größten Teiles des Alkohols wurde die Lösung mit Ammoniakwasser alkalisch gemacht und die Base in etwa 500 ccm Aether geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde dann mit Natriumsulfat getrocknet und der Aether abdestilliert. Als Rückstand blieben 2,1 g einer gelblichen Base, die im Vacuum bei 12 mm Druck destilliert wurde. Der Siedepunkt liegt bei 150°—153°.

Die in Methanol gelöste Base vereinigt sich mit Jodmethyl zu einem in farblosen Nadeln kristallisierenden Jodmethylat. Smp. 215° bis 217° u. Zers. nach Kristallisation aus Methanol.

Mit alkoholischer Pikrinsäure liefert die Base ein gelbes, in gut ausgebildeten Prismen kristallisierendes Pikrat, das ziemlich schwer in Alkohol löslich ist. Aus Methanol umkristallisiert schmilzt es bei 182°—184° unter Zersetzung.

Die Base ist identisch mit dem durch katalytische Hydrierung von N, N'-dimethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin erhaltenen Produkt.

Die Mischschmelzpunkte der Jodmethylate und Pikrate geben keine Depression.

N, N'-dimethyl-diäthyl-dihydro-Nikopyrin.

13,3 g Nikotindijodmethylat (0,03 Mol) wurden mit einer Grignardlösung, hergestellt aus 9,8 g Bromäthyl, 2,2 g Magnesiumspänen und 50 ccm absolutem Aether (0,09 Mol) in Reaktion gebracht. Die schon bei Zimmertemperatur lebhaft verlaufende Reaktion führte nach Aufarbeiten in der bereits geschilderten Weise zu 5,6 g (74,7 % der Theorie) einer hellgelben, öligen Base. Im Vacuum bei 13 mm Druck destilliert, ging die Hauptfraktion zwischen 157° und 162° über. Durch nochmaliges Destillieren bei 13 mm wurde ein bei 157° übergehendes Oel erhalten.

Analyse:

33,4 mg Sbst.: 93,7 mg CO_2; 36,5 mg H_2O
$C_{16}H_{30}N_2$ (250,25) Ber. C 76,72 % H 12,08 %
Gef. C 76,51 % H 12,22 %

Dijodmethylat: 200 mg N, N'-dimethyl-diäthyl-dihydro-Nikopyrin wurden in Alkohol gelöst und überschüssiges Jodmethyl hinzugegeben. Es bildete sich ein Jodmethylat, das in kristallinischen Gebilden erstarrte. Es schmilzt bei 235° unter Zersetzung. Zur Analyse wurde es aus Alkohol umkristallisiert und bei 100°, 12 mm über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Analyse:

63,1 mg Sbst.: 93,7 mg CO_2; 39,0 mg H_2O.
$C_{18}H_{36}N_2J_2$ (534,16) Ber. C 40,43 % H 6,79 %
Gef. C 40,50 % H 6.91 %

Hydrierung von N, N'-dimethyl-diäthyl-dihydro-Nikopyrin.

3 g der Base wurden in 25 ccm 10 % Essigsäure in Gegenwart von vorher mit Wasserstoff gesättigtem kolloidalem Palladium unter Schütteln hydriert. Es wurden 270 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Aufnahme von einem Mol Wasserstoff entspricht. Die essigsaure Lösung wurde mit Ammoniakwasser alkalisch gemacht und die hydrierte Base in Aether geschüttelt. Durch Verdampfen des Aethers wurden 2,9 g Base erhalten, die durch Destillieren bei 13 mm gereinigt wurde. Die Hauptfraktion zwischen 152° und 154° wurde zur Analyse verwendet.

Analyse:

46,5 mg Sbst.: 129,6 mg CO_2; 53,4 mg H_2O.
$C_{16}H_{32}N_2$ (252,27) Ber. 76,11 % H 12,78 %
Gef. 76,01 % H 12,85 %

N, N'-dimethyl-diphenyl-dihydro-Nikopyrin.

Zu 4,46 g Nikotindijodmethylat (0,01 Mol) wurde eine ätherische Magnesiumbrombenzollösung (0,72 g Magnesium, 4,7 g Brombenzol; 0,03 Mol) gegeben. Es trat sofort Reaktion ein. Nach Auf-

arbeiten des Reaktionsproduktes wurden 2,75 g (82 % d. Theorie) einer dunkelgelben, syrupartigen Base erhalten, deren Siedepunkt bei 3 mm Druck bei 204°—208° liegt. Die Base löst sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht und ist in Wasser nahezu unlöslich.

Analyse:

4,403 mg Sbst.: 13,36 mg CO_2; 3,42 mg H_2O.
$C_{24}H_{30}N_2$ (346,25) Ber. C 83,17 % H 8,73 %
Gef. C 82,75 % H 8,69 %

Pikrat: Die in Alkohol gelöste Base bildet mit alkoholischer Pikrinsäure ein hellgelbes Pikrat, mit dem nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Trocknen bei 110° über P_2O_5 im Vacuum eine Molekulargewichtsbestimmung nach Rast durchgeführt wurde.

Molekulargewichtsbestimmung: 8,9 mg Sbst. in 150,1 mg Campher, Depression von etwa 3°. 28,4 mg Sbst. in 78,6 mg Campher, Depression 17,5°.

$$M = \frac{40\ 1000\ 0{,}0089}{0{,}1501\ 3} = 800\ ;\ M = \frac{40\ 1000\ 0{,}0284}{0.0786\ 17{,}5} = 826\ .$$

Berechnetes Molekulargewicht: 804,34.
Gefundenes Molekulargewicht: 800; 826.

N, N'-dimethyl-dibenzyl-dihydro-Nikopyrin.

Zu 2,2 g Nikotin-dijodmethylat wurde eine aus 0,35 g Magnesiumspänen, 1,8 g Benzylchlorid und 25 ccm abs. Aether bereitete Grignardlösung gegeben. Nach beendigter Reaktion wurde die Lösung in verd. Salzsäure gegossen und das ausfallende feste Produkt durch Schütteln und Zerkleinern mit einem Glasstab in Lösung gebracht. Um das als Nebenprodukt entstandene Dibenzyl zu entfernen, wurde die saure Lösung mit Wasserdampf destilliert, ausgeäthert und darauf mit Ammoniak alkalisch gemacht. Die ausfallende Base wurde in Aether aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Aethers verblieben 1,6 g eines dickflüssigen braunen Produktes als Rückstand.

Dijodmethylat: Ein Teil der Base wurde in wenig Alkohol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl in Reaktion gebracht. Es bildete sich ein kristallines Produkt, das nach Umkristallisieren aus Aethanol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser in gut ausgebildeten Blättchen erhalten wurde. Smp. 269° unter Zersetzung.

Analyse:

24,45 mg Sbst. (über P_2O_5 im Vacuum bei 110° getrocknet): 45,6 mg CO_2; 13,2 mg H_2O
$C_{28}H_{40}N_2J_2$ (658,19) Ber. C 51,05 % H 6,12 %
Gef. C 50,86 % H 6,04 %

Pikrat: Zu dem anderen Teil der in Alkohol gelösten Base wurde alkohol. Pikrinsäure gegeben. Es entstand ein gelbes Pikrat, das aus Alkohol umkristallisiert bei 168°—171° unter Zersetzung schmilzt.

N, N'-diaethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin.

Darstellung von Nikotindibromäthylat: 1 Mol Nikotin und 2 Mole Bromäthyl wurden in einer kleinen Bombe bei 100° solange erhitzt, bis die Masse vollkommen kristallin erstarrt war. Dann wurde die Bombe nach Erkalten geöffnet und die Kristallmasse mit Aether überschichtet, um eine Wasseranziehung zu verhindern und die nicht in Reaktion getretenen Ausgangssubstanzen herauszulösen. Nach Abgießen des Aethers wurde die kristalline Masse in Aethanol gelöst und durch Zugabe von Aether wieder ausgeschieden. Das so erhaltene Bromäthylat wurde bei 110° getrocknet und für die nachfolgende Reaktion verwendet.

Dijodmethylat: (N, N'-diaethyl-dimethyl-dihydro-Nikopyrin) 1,9 g Nikotindibromäthylat wurden mit einer ätherischen Lösung von 2,2 g Methyljodid und 0,4 g Magnesium in Reaktion gebracht und nach Beendigung derselben wie üblich aufgearbeitet. Im ganzen wurden 1,05 g einer hellgelben öligen Base (84 % d. Th.) erhalten, die sofort ohne weitere Reinigung in ihr Dijodmethylat verwandelt wurde. Zu diesem Zweck wurde sie in Aethanol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Es entstand ein kristallisiertes Jodmethylat, das nach der Reinigung aus Alkohol in quadratischen Tafeln erhalten wurde (2,1 g), die bei 236° unter Zersetzung schmelzen. Die Kristalle wurden bei 110° im Vacuum 12 Stunden lang getrocknet und analysiert.

Analyse:

23,9 mg Sbst.: 35,4 mg CO_2; 14,6 mg H_2O.

$C_{18}H_{36}N_2J_2$ (534,16) Ber. C 40,43 % H 6,79 %

Gef. C 40,40 % H 6,83 %

Einwirkung von Brom auf N, N'-dimethyl-diäthyl-dihydro-Nikopyrin.

Eine kleine Menge der Base wurde in Chloroform gelöst und eine Lösung von Brom in Chloroform hinzugefügt. Es schied sich ein dickes, rotbraunes Oel als Perbromid ab. Dieses wurde von der Brom-Chloroformlösung getrennt und mehrfach mit Wasser durchgeknetet. Bei längerem Digerieren mit wässeriger schwefliger Säure trat Lösung ein. Bei Zugabe von Natronlauge fiel eine halogenhaltige Base aus, die in Aether aufgenommen wurde. Nach Verdampfen des Aethers wurde ein braunes Oel erhalten, das zur Identifizierung in das Jodmethylat umgewandelt wurde.

Jodmethylat: Die bromierte Base wurde in Alkohol gelöst und Jodmethyl hinzugegeben. Das Jodmethylat schied sich nach längeren Stehen in erstarrten Tropfen ab, die in Aethanol gelöst wurden und nach tagelangem Stehen in Blättchen kristallisierten. Smp. 238°—239° u. Zers.

Analyse:

4,600 mg Sbst.: 6,465 mg CO_2; 2,655 mg H_2O.

Gef. C 38,33 % H 6,46 %

Spaltung von N, N'-dimethyl-diäthyl-dihydro-Nikopyrin-dijodmethylat nach Hofmann.

1. Spaltung mit Alkali: Das Dijodmethylat wurde in der Siedehitze mit stark konz. Alkalilauge (1:1) behandelt, wobei nach kurzer Zeit ein starker Geruch nach Trimethylamin auftrat. Das sich abspaltende Amin wurde zum Teil in eine alkoholische Jodmethyllösung geleitet und zum Teil in verd. Salzsäure aufgefangen. Das entstehende Jodmethylat wurde aus Alkohol und Wasser umkristallisiert und in langen, stäbchenförmigen Kristallen rein erhalten.

Analyse:

4,465 mg Sbst. (110°, 12 mm, über P_2O_5):
3,910 mg CO_2; 2,320 mg H_2O.
$C_4H_{12}N$ J (201,03) Ber. C 23,80 H 6,01
Gef. C 23,88 H 5,81

Die salzsaure Aminlösung wurde auf einem Uhrglas auf dem Wasserbad eingedampft und zu dem Rückstand eine salzsaure Goldchloridlösung gegeben. Es entstand ein Goldsalz, das aus Alkohol und Wasser umkristallisiert bei 224° unter Zersetzung schmilzt. Aus dem Geruch der abgespaltenen Base, aus ihrem Goldsalz und ihrem Jodmethylat ergibt sich, daß Trimethylamin vorliegt.

2. Spaltung mit Silberoxyd und Alkali: Die Spaltung mit Silberoxyd und Alkali verläuft glatter als die eben erwähnte, weil sie eine niedere Temperatur beansprucht und so eine Zersetzung der Spaltprodukte vermeidet.

Zu dem Dijodmethylat wurde bei Zimmertemperatur frisch gefälltes und gut ausgewaschenes Silberoxyd gegeben. Das entstehende Silberjodid wurde abfiltriert und das Filtrat mit kleinen Mengen Alkali versetzt. Hierbei trat Abspaltung von Trimethylamin ein. Bei längerem Erhitzen der Lösung ging mit den Wasserdämpfen eine Base über, die sich als unlösliches Oel in der Vorlage kondensierte. Sie wurde in Aether aufgenommen und nach Abdestillieren des Aethers im Vacuum bei 12 mm Druck dreimal destilliert. Die bei 118° übergehende Base, eine hellgelbe, leichtbewegliche Flüssigkeit, wurde analysiert.

Analyse:

28,3 mg Sbst.: 84,8 mg CO_2; 29,8 mg H_2O.
$C_{14}H_{23}N$ (205,19) Ber. C 81,87 % H 11,3 %
Gef. C 81,72 % H 11,78 %

Base aus Nikotin-N'-monojodmethylat und Magnesiumbromäthyl.

8 g Nikotin und 7,6 g Methyljodid (0,05 Mol) wurden nach der Vorschrift von Pictet und Généquand (11) in das N'-monojodmethylat verwandelt und dieses zwecks Reinigung gut mit Aether verrieben. Danach wurde das Jodmethylat im Trockenschrank bei 110° getrocknet und nach dem Erkalten mit einer Grignardlösung, hergestellt aus 3,6 g Magnesiumspänen, 16 g Bromäthyl und 50 ccm abs. Aether (0,15 Mol) versetzt. Die sehr langsam erfolgende Reaktion wurde

durch mehrstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad beschleunigt. Nach 24stündigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt nach dem bereits geschilderten Verfahren aufgearbeitet und eine hellgelbe, sehr unbeständige Base isoliert, die bei 12 mm Druck bei 150°—154° siedet. Ausbeute: 3,8 g.

Analyse:

4,035 mg Sbst.: 10,995 mg CO_2; 4,190 mg H_2O
39,85 mg Sbst.: 109,7 mg CO_2; 41,4 mg H_2O
4,566 mg Sbst.: 12,52 mg CO_2; 4,22 mg H_2O

Gef. C 74,32 % H 11,62 %
C 75,08 % H 11,62 %
C 74,78 % H 10,34 %

Ber. auf $C_{13}H_{22}N_2$ C 75,66 % H 10,75 %.

Die gefundenen Werte sind mit der Formel $C_{13}H_{22}N_2$ (siehe theor. Teil) in Einklang zu bringen, wenn berücksichtigt wird, daß die Base leicht zersetzlich und sehr hygroskopisch ist.

Literatur.

1. Martin Freund, B. 37, 4666 (1904)
2. Freund und Richard, B. 42, 1101 (1909)
3. Freund und Keßler, J. f. pr. Ch. 98, 233 (1918)
4. Freund und Bode, B. 42, 1746 (1909)
5. Freund und Lederer, B. 44, 2353, 2356 (1911)
6. Freund und Beck, B. 37, 4679 (1904)
7. Madelung, Reiß und Herr, A. 454, 1 (1927)
8. Karrer und Widmer, Helv. ch., A. 9, 461 (1926)
9. A. W. Hofmann, B. 14, 1498 (1881)
10. Pictet und Sussdorff, C. 1898 I, 677
11. Pictet und Généquand, B. 30, 2117 (1897)

Konstitutionsermittlung des Yohimbins und Vorarbeiten zu seiner Synthese.

Inhalt.

I. Geschichtliches über Yohimbehe-Alkaloide.

II. Aufklärung der Konstitution des Yohimbins.
1. Die Spaltung von Yohimbinozonid.
2. Dehydrierung von Yohimbin mit Bleitetraacetat.
3. Spaltung von Tetradehydro-yohimbin mit amylalkoholischer Kalilauge.
4. Die Konstitution des Yohimbins.
5. Ueber Yohimben und Allo-yohimbin.

III. Vorarbeiten zur Synthese der Yohimbehe-Alkaloide.
1. Einwirkung von Grignardlösung auf Harmanjodmethylat.
2. Reaktion zwischen Glutaminsäure, Aldehyd und Phenylhydrazin.
3. Darstellung von 3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin.
4. Kondensation von Tryptamin mit Aldehyden unter physiologischen Bedingungen.

IV. Beschreibung der Versuche.

I. Geschichtliches über Yohimbehe-Alkaloide.

Aus der Rinde einer in Westafrika einheimischen Rubiacee konnte Spiegel (1) im Jahre 1896 ein Alkaloid isolieren, das er Yohimbin nannte. Gleichzeitig wies er auf das Vorhandensein eines zweiten Alkaloids in der Droge hin, das von ihm als Yohimbenin bezeichnet wurde. Diese Base wurde nur in unreiner Form erhalten. Ob das 1924 von Danckwortt und Luy (2) in der Rinde gefundene Produkt, das ähnliche Konstanten wie Yohimbenin aufweist, identisch ist mit diesem, ist noch nicht sicher entschieden. Die von Danckwortt und Luy dargestellte Base stellt ein gelblich-weißes Pulver dar, das sich bei 95° braun färbt und bei 135° schmilzt. Das von Spiegel (3) im Jahre 1911 isolierte Mesoyohimbin wurde als ein Gemisch von Alkaloiden erkannt. 1926 gelang es Hahn und Brandenburg (4), ein Nebenalkaloid in reiner Form zu erhalten, das sie Yohimben nannten. Yohimben ist isomer mit Yohimbin. Das danach aufgefundene Allo-yohimbin von Hahn und Brandenberg (5) bzw. Dihydroyohimbin von Warnat (6) ist wahrscheinlich ein weiteres Isomeres des Yohimbins. 1928 entdeckten Lillig und Kreitmair (7) das α-Yohimbin, das Hahn und Schuch (8)unabhängig von ihnen ebenfalls isolieren konnten. Weitere Nebenalkaloide der Yohimbeherinde sind das Iso-Yohimbin von Hahn und Brandenberg (5) und das γ-Yohimbin von Hahn und Schuch (8). Sie sind ebenso wie die in letzter Zeit von Heinemann (9) isolierten Yohimbehe-Alkaloide, das β-Yohimbin und das δ-Yohimbin, Isomere des Yohimbins. Es ist wahrscheinlich, daß in der Rinde noch weitere Nebenalkaloide vorhanden sind. Erwähnen möchte ich hier noch das Corynanthin, das isomer ist mit Yohimbin. Es findet sich in Pseudocinchona Afrikana. Das Quebrachin, das in der Rinde einer Apocynacee, Quebracho blanco, vorkommt, ist vollkommen identisch mit Yohimbin. Da es schon seit 1882 bekannt ist, wurde von französischen Forschen die Forderung erhoben, den Namen Yohimbin wieder aus der Literatur zu streichen. Diese Forderung setzte sich merkwürdigerweise nicht durch.

Alkaloide der Yohimbehe-Rinde

1. Yohimbin	235°	Spiegel (1896)
2. Yohimben	278°	Hahn u. Brandenberg (1926)
3. Allo-yohimbin	135—140°	Hahn u. Brandenberg (1927)
(Dihydro-yohimbin)		Warnat (1926)
4. Iso-yohimbin	239—240°	Hahn u. Brandenberg (1927)
5. α-Yohimbin	235°	Lillig u. Kreitmair (1928)
		Hahn u. Schuch (1930)
6. β-Yohimbin	235°	Heinemann (1934)
7. γ-Yohimbin	(100°)	Hahn u. Schuch (1930)
	240°	
8. δ-Yohimbin	254°	Heinemann (1934)
9. (Yohimbenin)	135°	Spiegel (1896)
		Danckwortt u. Luy (1924)

Das Yohimbin hat eine ausgesprochen pharmakologische Wirkung, und zwar wird schon durch geringe Gaben eine Erweiterung der Blutgefäße der Körperperipherie, besonders der Genitalsphäre, hervorgerufen. Gleichzeitig findet eine Erregung statt. Das Yohimbin wird hauptsächlich in der Veterinärmedizin verwendet und hat für die Tierzucht große Bedeutung erlangt.

Yohimbin hat die Elementarformel $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Zwei Sauerstoffe gehören einer Carboxymethylgruppe an, das dritte einer alkoholischen Hydroxylgruppe. Die Estergruppe kann zur Säure, zur Yohimboasäure (10), verseift werden. Durch Dekarboxylierung geht die Säure in Yohimbol $C_{19}H_{24}N_2O$ über, wie Hahn und Stenner (11) zeigen konnten. Die alkohol. Hydroxylgruppe ist sekundär und benachbart einer -CH_2-Gruppe. Man kann sie als Wasser aus Yohimbin abspalten und erhält dann das Apo-yohimbin $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (12). Die beiden Stickstoffatome sind nicht gleichartig gebunden. Das eine ist tertiär. Es bildet ein Jodmethylat. Versuche, die Verbindung nach Hofmann abzubauen, scheiterten. Der zweite Stickstoff läßt sich acetylieren. Beim Behandeln des Yohimbins mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat entsteht ein Diacetylprodukt (13). Durch pyrogene Reaktionen wurden aus Yohimbin Indolderivate gefaßt. So erhielt Warnat (14) bei der Natronkalkdestillation des Yohimbins ein Indolderivat $C_{12}H_{10}N_2$ von unbekannter Konstitution. Denselben Körper konnten auch Winterstein und Walter (15) isolieren und daneben in geringer Menge Isochinolin. Bei allen diesen Reaktionen wurde das Yohimbin sehr hoch erhitzt. Man kann deshalb aus den gefundenen Spaltprodukten nicht mit Sicherheit Rückschlüsse auf die Konstitution des Yohimbins ziehen; eine sekundäre Bildung von Indol oder Isochinolin ist bei diesen energischen Eingriffen in das Molekül leicht möglich. Erst nachdem auch bei Oxydationsreaktionen Produkte isoliert werden konnten, die auf das Vorhandensein eines Indolskeletts hinwiesen,, war ein solches im Yohimbin als sicher anzunehmen. So erhielten Warnat (6) bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Oxycarbanil und Späth (16) Oxalylanthranilsäure. Hahn und Just (17) konnten durch Oxydation von Diacetylyohimbin mit verd. Salpetersäure Nitroindazolkarbonsäure und Bernsteinsäure isolieren und zeigen, daß das Indazolsystem sich erst durch die in der Salpetersäure immer vorhandene salpetrige Säure bildet. Bei Ausschluß dieser Säure durch Zugabe von Harnstoff konnte der Indazolkörper nicht erhalten werden.

Nachdem der aromatische Teil des Moleküls erkannt war, kam es darauf an, den andern Teil, der vielleicht ein Isochinolinsystem enthält, kennen zu lernen. Dieser Teil trägt die funktionellen Gruppen und ist hydriert. Da er sehr labil ist, versuchte man ihn durch Dehydrierung des Yohimbins mit Selenstaub zu stabilisieren. Durch Erhitzen von Yohimbin in der Hochvakuumapparatur mit Natronkalk und Selenstaub bis 350° konnten Hahn und Schuch (8) ein kristallisiertes Produkt erhalten, dem sie die Elementarformel $(C_{18}H_{12}N_2)_2O$ zuerteilten. Wibaut und Mendlik (18), die einige Zeit später ebenfalls Yohimbin mit Selenstaub — allerdings ohne Natronkalk — behandelten, erhielten drei Dehydrierungspro-

dukte, nämlich das Yobyrin $C_{19}H_{16}N_2$, das Dihydro-yobyrin, das, wie sich später herausstellte, ein Tetrahydroprodukt des Yobyrins ist, und das Ketoyobyrin $C_{20}H_{16}ON_2$. Während im Yobyrin und Tetrahydro-yobyrin die Hydroxylgruppe und die Carboxylgruppe des Yohimbins abgespalten ist, enthält das Ketoyobyrin noch ein Sauerstoffatom im Molekül, das wahrscheinlich der CO_2-Gruppe entstammt.

Durch Alkalischmelze von Ketoyobyrin gelang es Wibaut und Mendlik zwei Spaltprodukte zu fassen, nämlich einen in seiner Konstitution noch unbekannten Körper $C_{11}H_{10}O_2N_2$ und 2,3-Dimethylbenzoesäure, die Hemellitylsäure. Da die Reaktionen mit Selenstaub, wie ich schon erwähnte, den großen Nachteil haben, daß hierbei leicht Konstitutionsänderungen eintreten können und Schlüsse aus den erhaltenen Produkten nur mit großer Vorsicht gezogen werden dürfen, stellten sich Hahn und Kappes (19) die Aufgabe, eine gelinde wirkende Dehydrierungsmethode zu finden. Am geeignetsten schien hierzu das Bleitetraacetat zu sein. Bleitetraacetat geht bei der Umsetzung in Diacetat über, spaltet also zwei Acetatreste ab, die nach den Untersuchungen von Criegee (20) auf prinzipiell dreierlei Weise zu reagieren vermögen:

1. können 2 H-Atome unter Bildung von Essigsäure entzogen werden. Das Bleitetraacetat wirkt also dehydrierend.
2. kann ein H-Atom durch $O \cdot CO \cdot CH_3$, also durch ein acetyliertes Hydroxyl ersetzt werden.
3. können sich beide Acetatreste an eine Doppelbindung anlagern und diese zum Glykol aufrichten oder sich unter Molekülspaltung an einfache Bindungen anlagern.

In Anbetracht dieser verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten ließen Hahn und Kappes auf 1 Mol Yohimbin zunächst 1 Mol und dann 2 Mole Tetraacetat einwirken. Bei der Einwirkung von 1 Mol Bleitetraacetat auf das Alkaloid wurde ein Produkt erhalten, das Kappes als C_I-Ester bzw. C_I-Säure bezeichnet. Es muß als Dehydrooxyyohimbin angesprochen werden, da es die Bruttozusammensetzung $C_{19}H_{21}N_2O_2$ $(CO \cdot OCH_3)$ besitzt, also Sauerstoff eingetreten ist. Durch Einwirkung von 2 Molen Bleitetraacetat auf Yohimbin entstand ein Produkt, das als vierfach dehydriertes Yohimbin erkannt wurde. Abbaureaktionen waren zu Beginn meiner Arbeit mit den dehydrierten Produkten noch nicht vorgenommen.

Im Verlaufe meiner Arbeit erschien eine Veröffentlichung von Barger und Scholz (21), in der diese zeigten, daß in der schon mehrfach bei pyrogenen Reaktionen isolierten Base von der Formel $C_{12}H_{10}N_2$ Harman vorliegt, dessen Konstitution bereits im Jahre 1919 von Perkin und Robinson (22) aufgeklärt worden ist. Da diese Base nur bei ziemlich heftigen pyrogenen Reaktionen, Natronkalk- (14) und Zinkstaubdestillationen (15) aus Yohimbin erhalten worden war, halten Barger und Scholz es für wahrscheinlich, daß das Harmansystem erst durch sekundäre Reaktion entstanden ist. In einer weiteren Arbeit, deren Veröffentlichung zeitlich mit den von mir gemachten später eingehend erörterten Konstitutionsermittlun-

gen zusammenfällt, stellen Barger und Scholz (23) für das Yobyrin, also für das von Wibaut und Mendlik mit Selenstaub dehydrierte Produkt des Yohimbins, eine Formel auf. Sie stützen sich auf Untersuchungen, in denen sie aus dem von Wibaut (18) dargestellten Ketoyobyrin durch Alkalispaltung Norharman und Hemellitylsäure und aus Tetrahydro-Yobyrin durch Oxydation mit Salpetersäure Berberonsäure (23) erhalten haben. Festzustellen, ob im Yohimbin dasselbe Ringskelett vorliegt wie im Yobyrin, ist auf Grund ihrer Arbeiten nicht möglich. Barger und Scholz äußern sich selbst dazu: „es ist aber noch zu diskutieren, ob Yohimbin dasselbe Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst enthält. Möglicherweise entsteht das Yobyrin erst durch eine tiefgreifende, sekundäre Reaktion, da die Behandlung mit Selenstaub nicht immer eindeutige Resultate liefert. Man denke an Cholesterin."

Diese Unsicherheit wird durch meine im Folgenden beschriebene Arbeit völlig beseitigt.

II. Aufklärung der Konstitution des Yohimbins.

1. Spaltung von Yohimbinozonid.

In den Untersuchungen zwecks Konstitutionsermittlung des Yohimbins ging ich zunächst von dem von Hahn und Kappes (19) dargestellten Ozoniden des Yohimbins und Diacetylyohimbins aus. Das Yohimbintriozonid entsteht durch Ozonisation von Yohimbin in gereinigtem Chloroform als fast farbloses mikrokristallines Pulver. Diacetylyohimbin liefert in Chloroform gelöst ebenfalls bei Behandlung mit Ozon ein Triozonid. Es ist aber in Chloroform löslich und kann so erst nach Verdampfen des Lösungsmittels in hellgelber fester Form erhalten werden. Die mit den Ozoniden von Hahn und Kappes durchgeführten Aufspaltungen haben zu keinen brauchbaren Resultaten geführt. Ich habe zunächst die schon angestellten Versuche, Yohimbinozonid mit Wasser oder mit konz. Ammoniak zu zersetzen, wiederholt, ohne jedoch zu anderen Ergebnissen zu kommen. Die dann durchgeführten Versuche, die Ozonide durch katalytische Hydrierung zu spalten oder sie mit Säuren zu zersetzen, führten ebenfalls nicht zu dem gewünschten Ziel. Am aussichtsreichsten schienen noch die Spaltungsversuche mit konz. Salzsäure oder mit Eisessig zu sein. Hierbei entstanden hellgraue Produkte, die sich in Ammoniak lösten und beim Ansäuren wieder ausfielen, wahrscheinlich ein Gemisch von Aminosäuren. Versuche, diese Säuren in reiner Form oder als Ester einzeln zu isolieren, führten trotz größter Bemühungen nicht zum Erfolg. Sowohl mit Alkohol und Salzsäure als auch mit Azomethylen bildeten diese Säuren keine kristallisierten Ester.

Die Spaltung von Diacetylyohimbinozonid mit Wasser führte auch nur zu den negativen Ergebnissen, die schon Kappes erhalten hatte.

2. Dehydrierung von Yohimbin mit Bleitetraacetat.

Nachdem aus den Ozoniden des Yohimbins und Diacetylyohimbins weitere Erkenntnisse über die Konstitutionen der Yohimbin-

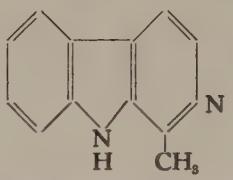
Alkaloide nicht zu erhalten waren, wandte ich mich den von Hahn und Kappes (19) begonnenen Versuchen der Dehydrierung des Yohimbins mit Bleitetraacetat zu. Besonders die von Kappes als C_{II}-Reihe bezeichneten Dehydrierungsprodukte schienen mir als Ausgangsprodukte von Abbaureaktionen sehr geeignet zu sein.

Bevor ich jedoch die eigentlichen Abbauversuche in Angriff nahm, versuchte ich einige Unklarheiten in dieser Reihe zu beseitigen und die Ausbeute an C_{II}-Ester, die etwa 20 % betrug, zu erhöhen. Hahn und Kappes hatten Yohimbin bisher nur mit 1 und 2 Molen Bleitetraacetat in Reaktion gebracht. Ich hoffte durch Erhöhung der anzuwendenden Menge Bleitetraacetat auch eine Steigerung der Ausbeute zu erzielen. Dies war nun tatsächlich auch der Fall. Läßt man 3 Mole Tetraacetat auf 1 Mol Yohimbin einwirken, und ändert man das von Kappes angegebene Aufarbeitungsverfahren auch noch etwas ab, so gelingt es leicht, die Ausbeute eines C_{II}-Ester auf das Doppelte zu erhöhen. Als Dehydrierungsprodukt habe ich ein hellgelbes, prismatisch kristallisierendes Esterchlorhydrat isoliert, aus dem sich nach der von Hahn und Kappes angegebenen Vorschrift der reine Ester darstellen läßt. Dem Methylester ist die Formel $C_{21}H_{22}N_2O_3$ zuzuschreiben. Er ist also als ein Tetradehydroyohimbin anzusprechen; der Äthylester als Tetradehydroyohimbäthylin. Durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge entsteht eine Säure, der Kappes die Elementarformel $C_{20}H_{20}N_2O_5$ zuerteilt statt der erwarteten $C_{20}H_{20}N_2O_3$. Da diese Formel wenig Wahrscheinlichkeit hatte, habe ich die Verseifung von Tetrahydro-yohimbin noch einmal durchgeführt und versucht, die OH-Gruppen, die ja nach Kappes' Formel in das Molekül eingetreten sein müssen, nachzuweisen. Bei der Behandlung der Säure mit Azomethylen entstand jedoch nur Tetradehydroyohimbin. Durch Verestern der Säure mit Alkohol und Salzsäure entsteht, wie Kappes selbst schon gezeigt hatte, ebenfalls nur Dehydroyohimbin. Es war daher wahrscheinlich, daß die Analysenwerte der Säure, des Kaliumsalzes und des Chlorhydrates bisher nicht richtig ermittelt waren. Es zeigte sich nämlich, daß die Säure mit 2 Molen Wasser kristallisiert, die sie nur durch intensives Trocknen abgibt, und andererseits in wasserfreiem Zustand an der Luft in kurzer Zeit die 2 Mole Wasser wieder aufnimmt. Die gefundenen Analysenwerte liegen zwischen denen des wasserfreien Produktes und denen des Monohydrates der Säure. Kappes, der die Säure im Exsikkator getrocknet hatte, hatte Analysenwerte, die den Werten des Dihydrates, das bereits etwas Wasser verloren haben mußte, am nächsten kamen. Das von Kappes dargestellte Chlorhydrat der Säure enthielt ebenfalls 2 Kristallwassermoleküle und war ebenfalls nach deren Entfernung hygroskopisch und wenig geeignet zur Erhärtung der Säureformel. Meine Versuche, ein nicht hygroskopisches Salz zu finden, führten nicht zum Ziel. Das durch Lösen von Tetradehydroyohimboasäure in 2n Salpetersäure erhaltene, gut kristallisierte Nitrat zieht ebenfalls in getrocknetem Zustande stark Wasser an. Trotz dieser mangelnden Bestätigung schien mir aber die Formel $C_{20}H_{20}N_2O_3$ als sicher. Ich wandte mich, da auch die Ausbeute auf 40—60 % gesteigert war, den Abbaureaktionen zu.

3. Spaltung von Tetradehydro-yohimbin mit amylalkoholischer Kalilauge.

Oxydationsversuche von Tetradehydro-yohimbin mit Kaliumpermanganat schlugen fehl. Dagegen brachte die Behandlung des dehydrierten Produktes mit amylalkoholischer Kalilauge einen Erfolg. Es konnte ein basisches und ein saures Spaltstück gefaßt werden. Die in farblosen Prismen kristallisierende Base schmilzt bei 232—233° und bildet mit Salpetersäure, Perchlorsäure und Pikrinsäure gut kristallisierende Salze. Aus den Analysenwerten der Base und ihrer Salze ergab sich die Formel $C_{12}H_{10}N_2$. Die Vermutung, daß es sich um Harman handeln würde, konnte durch den Mischschmelzpunkt mit synthetischem Harman, das keine Depression bewirkte, bestätigt werden.

Harman, das, wie eingangs erwähnt, bei pyrogenen Reaktionen als Spaltprodukt des Yohimbin schon gefaßt war, hat folgende Konstitution:



Durch die Auffindung von Harman als Spaltprodukt des Tetradehydro-yohimbins ist zum erstenmal der sichere Nachweis erbracht, daß das Harmansystem auch schon im Yohimbin vorhanden ist, also nicht erst im Verlaufe der Reaktion entsteht. Eine Veränderung des Ringsystems des Yohimbins bei der gelinden Oxydation mit Bleitetraacetat muß im Gegensatz zu den energischen Dehydrierungsmethoden mit Selenstaub als völlig ausgeschlossen gelten.

Die bei der Alkalispaltung aus Tetradehydroyohimbin erhaltene Säure, die aus Wasser in Prismen anfiel, zeigte den Schmelzpunkt 110—112° und eine Zusammensetzung $C_8H_8O_2$ bzw. C_7H_7COOH. Nach dem Wasserstoffgehalt konnte sie nur aromatisch sein, also nach $C_6H_5 \cdot CH_2\ COOH$ oder $CH_3\ C_6H_4\ COOH$ aufzulösen sein. Da der Schmelzpunkt Phenylessigsäure ausschloß, konnte es sich nur um eine Toluylsäure handeln. Durch den Mischschmelzpunkt der Substanz mit der in Frage kommenden o- und m-Toluylsäure wurde eindeutig die Identität der Säure mit m-Toluylsäure festgestellt.

4. Die Konstitution des Yohimbins.

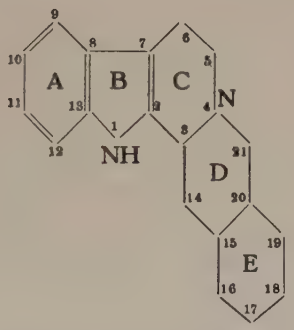
Stellt man nun die Spaltstücke, Harman und m-Toluylsäure, dem Ausgangsmaterial, Tetradehydro-yohimbin, gegenüber, dann ergibt sich folgende Reaktionsgleichung:

$C_{20}H_{20}N_2O_3$	=	$C_{12}H_{10}N_2$	+	$C_8H_8O_2$	+	H_2O
Tetradehydro-yohimboasäure		Harman 65 %		m-Toluylsäure 44 %		

die durch die erzielten Ausbeuten als völlig sichergestellt angesehen werden kann. D. h., es hat außer der Abspaltung der sekundären

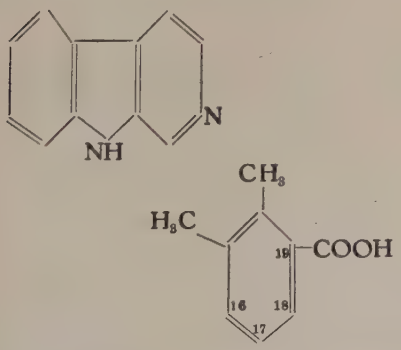
Hydroxyl-Gruppe mit einem benachbarten H-Atom als Wasser, analog der von Barger (12) ausgeführten Bildung von Apoyohimbin aus Yohimbin, nur eine Wasserstoffverschiebung stattgefunden.

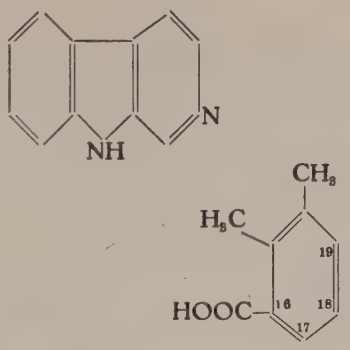
Versucht man die beiden Spaltstücke zu einem Ringgerüst zusammenzusetzen, so kommt man unter Berücksichtigung des von Winterstein und Walter (15) aus Yohimbin erhaltenen Isochinolins zwangsläufig zu folgender Ringstruktur, die auch Barger und



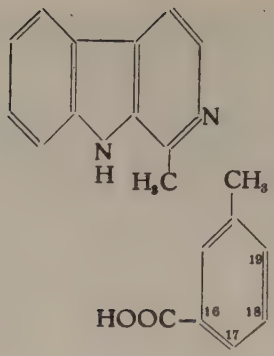
Scholz (23) auf Grund ihrer eingangs erwähnten Arbeiten für das Yobyrin und Ketoyobyrin, also für die aus Yohimbin durch Selenstaubdehydrierung erhaltenen Produkte vorschlagen.

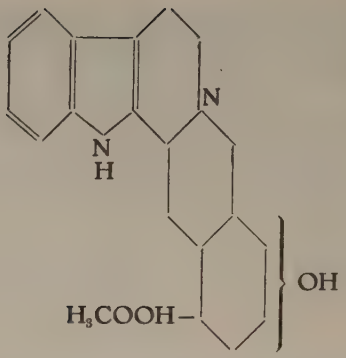
Was die Stellung der im Yohimbin vorliegenden Carboxymethylgruppe anbetrifft, so ergeben sich aus den Befunden Bargers, dem Norharman und der Hemellitylsäure, zwei Möglichkeiten der Angliederung, nämlich an C-Atom 16 und an 19.





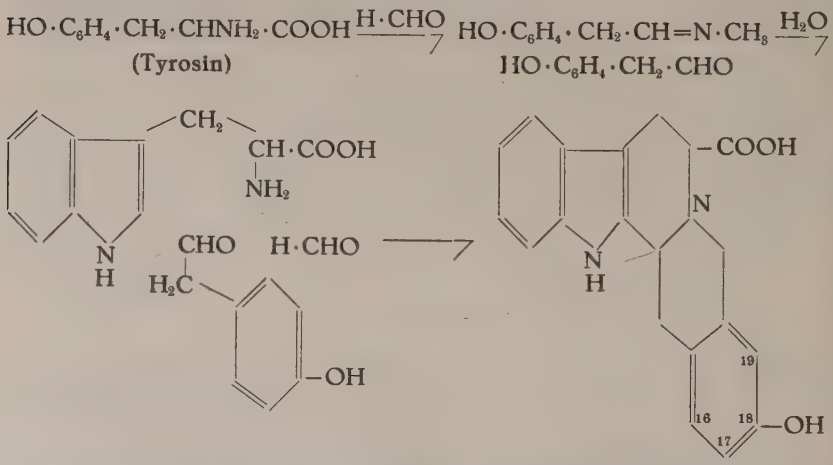
Verknüpft man Harman und m-Toluylsäure, so zeigt sich unter Berücksichtigung der bereits von Wibaut aufgefundenen 2,3-Dimethylbenzosäure, daß nur Stellung 16 als Haftstelle der Carboxymethylgruppe in Frage kommen kann.





Würde die Gruppe am C-Atom 19 haften, so hätte die Spaltung von Tetradehydro-yohimbin o-Toluylsäure ergeben müssen.

Die damit festgelegte Formel des Yohimbins ist nur noch unsicher in Bezug auf die Stellung der Hydroxylgruppe. Aus der Möglichkeit der Wasserabspaltung unter Bildung von Apoyohimbin kommen als Haftstelle der OH-Gruppe nur die C-Atome in Betracht, die benachbart einer CH_2-Gruppe stehen, also die C-Atome 5, 6, 16, 17, 18, 19 und 3, 15, 20. Die letzten drei erwähnten können ausgeschieden werden, da sonst die Bildung von Harman, m-Toluylsäure und Hemellitylsäure nicht möglich ist. Von den 6 noch in Frage kommenden Haftstellen haben die am C-Atom 17, 18 und 19 die größte Wahrscheinlichkeit. Für Stellung 18 spricht die naheliegende phytochemische Bildung von Yohimbin aus Tryptophan und Tyrosin.



Da bei Haftung der Hydroxylgruppe am C-Atom 18 eine Laktonbildung infolge γ-Stellung zur Karboxylgruppe nicht ausgeschlossen ist, versuchte ich festzustellen, ob in dem seit 1905 bekannten sogen.

Anhydrid der Yohimboasäure ein inneres Anhydrid, also ein Lakton, vorliegen würde. Yohimboasäure, die bei 261° schmilzt und in Prismen kristallisiert, löst sich leicht in Alkohol, fällt aber kurz nach dem Inlösunggehen wieder in Blättchen aus, die bei 298° schmelzen. Diese von Spiegel zum erstenmal gefundene Erscheinung wurde von ihm als Anhydridbildung gedeutet. Ich hoffte aus den Analysenwerten dieses Produktes feststellen zu können, ob ein Anhydrid oder ein Lakton vorliegt, da sich die C-Werte um etwa 2 % unterscheiden. Aus den unter sorgfältigsten Bedingungen durchgeführten Analysen ergab sich, daß weder ein Anhydrid noch ein Lakton vorliegt. Trotzdem die Verbindung ganz andere physikalische Konstanten aufweist als die Yohimboasäure, ist sie in ihrer Zusammensetzung mit ihr völlig identisch und stellt wahrscheinlich eine andere Form der Säure dar. Die für dieses Produkt in die Literatur eingegangene Bezeichnung, Yohimboasäureanhydrid, ist also falsch und zu streichen.

Da aus dem „Anhydrid" für die Stellung der Hydroxylgruppe keine weiteren Anhaltspunkte zu erhalten waren, versuchte ich Ring E des Yohimbinsystems durch weitere Einwirkung von Bleitetraacetat völlig zu aromatisieren, um so die alkoholische Hydroxylgruppe in eine phenolische zu verwandeln. Es besteht dann die Möglichkeit, daß bei der Alkalischmelze eine Oxybenzolkarbonsäure anfällt, aus der sich die Stellung der OH-Gruppe ergeben würde.

Tetradehydro-yohimbin bzw. dessen Chlorhydrat reagiert in der Wärme mit weiterem Bleitetraacetat. Durch Umsetzung von 2 Molen Bleitetraacetat mit 1 Mol Tetradehydro-yohimbin in Eisessig wurde nach Abdestillieren des letzteren und Digerieren des Rückstandes mit konz. Alkalilauge ein Natriumsalz erhalten, das mit alkoholischer Salzsäure behandelt wurde. Hierbei bildete sich nach einiger Zeit eine kleine Menge eines kristallinen Esterchlorhydrates, das sich als Ausgangsmaterial erwies, ferner ein wenig einheitliches, braunes Produkt.

Bei der Einwirkung von 3 Molen Bleitetraacetat auf 1 Mol Tetradehydro-yohimbin wurde nach der üblichen Methode eine Säure erhalten, die auch mit 9 Molen Bleitetraacetat noch als Hauptprodukt entstand. Bei Anwendung von 8 Molen Tetraacetat auf Yohimbin bzw. 6 Molen auf Tetradehydroyohimbin waren die Ausbeuten an Säure am größten. Versuche, diese Säure in einer kristallinen Form zu erhalten, waren in allen Fällen erfolglos. Trotzdem die Säure 18 Stunden mit abs. Alkohol und Salzsäuregas behandelt wurde, konnte sie nur zum Teil verestert werden. Der größte Teil wurde unverändert zurückerhalten. Da es auch nicht möglich war, das veresterte Produkt in eine kristalline Form überzuführen, wurden mit der ziemlich einheitlich aussehenden Säure Spaltversuche vorgenommen. Bei der zweistündigen Behandlung der Säure mit amylalkoholischer Kalilauge bei 150° wurde der größte Teil der Säure nicht angegriffen. 91 % wurden unverändert wiedererhalten. Der Rest, also 9 %, war gespalten, und zwar konnten als Spaltstücke wieder nur Harman und m-Toluylsäure gefaßt werden, woraus hervorgeht, daß die mit amylalkoholischer Kalilauge behandelte Säure noch immer

Tetradehydro-yohimboasäure enthalten haben muß. Da die Hauptmenge der Säure sich so außerordentlich widerstandsfähig erwiesen hat, wurde sie noch einmal, und zwar 8 Stunden lang, mit siedender amylalkoholischer Kalilauge behandelt. Die nach Aufarbeitung erhaltenen Produkte, Ausgangsmaterial, ein basischer und ein saurer Körper, konnten trotz aller Kristallisations- und Sublimationsversuche nicht in einer reinen Form erhalten werden.

Da auch Versuche, die im Yohimbin vorliegende Hydroxylgruppe durch Oxydation mit Chromtrioxyd in eine CO-Gruppe umzuwandeln, nicht zum Ziel führten, ging ich zu synthetischen Versuchen über, in der Hoffnung, die Stellung der Hydroxyl-Gruppe auf diesem Wege am schnellsten zu ermitteln.

5. Ueber Yohimben und Allo-yohimbin.

Die Ringstruktur der bisher aufgefundenen Nebenalkaloide wird, soweit sie bei der Dekarboxylierung das gleiche Yohimbol liefern, mit der des Hauptalkaloides identisch sein. Dagegen muß damit gerechnet werden, daß die funktionellen Gruppen zum Teil andere Stellungen einnehmen. Im Yohimben wird die Stellung der Karboxymethylgruppe nach Untersuchungen von Hahn und Stenner (11), die Yohimbensäure-methyl-betain in das natürliche Yohimben umlagern konnten, α-ständig zum „aktiven" Stickstoff, also dem an der Stelle 4 befindlichen sein. Dies kann entweder in C_5 oder C_{21} sein. Berücksichtigt man die Bildungsmöglichkeit aus Tryptophan, dann ist die Stellung in 5 die wahrscheinlichste (siehe Formelschema S. 34).

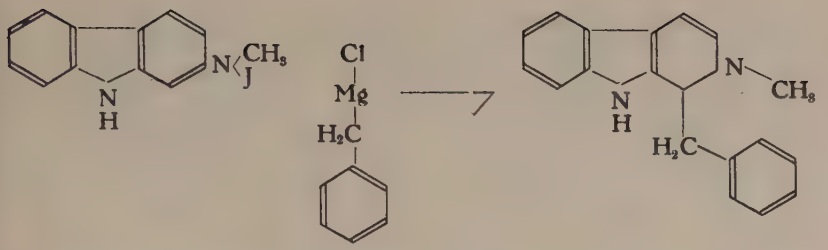
Mit Allo-yohimbin wurden von mir auch Dehydrierungen mit Bleitetraacetat vorgenommen. Leider konnten diese Arbeiten aus Materialmangel nicht zu Ende geführt werden. Durch Einwirkung von 3 Molen Bleitetraacetat auf 1 Mol Allo-yohimbin wurde ein Dehydrierungsprodukt erhalten, das als kristallisiertes Chlorhydrat isoliert werden konnte. Es ist nicht identisch mit dem aus Yohimbin erhaltenen analogen Produkt. Durch Reaktion von 5 Molen Bleitetraacetat mit Allo-yohimbin wurde dasselbe Produkt in der gleichen Ausbeute erhalten.

III. Vorarbeiten zur Synthese der Yohimbehe-Alkaloide.

1. Einwirkung von Grignardlösung auf Harman-jodmethylat.

In den ersten synthetischen Versuchen zwecks Aufbau von Yohimbin beabsichtigte ich das Ringsystem des Yohimbins aus dem des Harmans aufzubauen. So wie Martin Freund und seine Mitarbeiter[1]) Isochinolin, Chinolin usw. in α-Stellung zum Stickstoff substituieren konnten, wollte ich in analoger Weise in Harman bzw. Norharman die Benzylgruppe oder Oxybenzylgruppe einführen.

[1]) siehe Teil I dieser Dissertation.

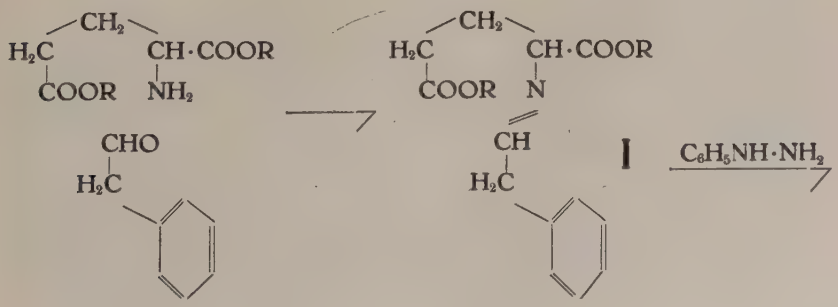


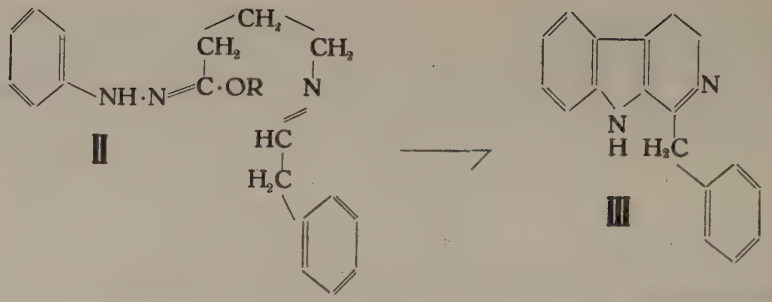
Der Ringschluß zum Yohimbinskelett sollte nach Entfernung der Methylgruppe mit Formaldehyd bewirkt werden. Die zunächst durchgeführten Vorversuche hatten den Zweck, festzustellen, ob die Reaktion in dem erwarteten Sinne verläuft. Das aus Harman und Jodmethyl leicht darzustellende Jodmethylat wurde mit einer Grignardlösung in Umsetzung gebracht. Das Produkt, das in lebhafter Reaktion unter intensiver Grünfärbung der Lösung entstanden war, wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet und in sehr kleiner Ausbeute ein stark mit Schmutz durchsetztes, gelbes, prismatisch kristallisierendes Produkt erhalten. Da eine Reinigung wegen der kleinen Menge außerordentlich schwierig war und ein wiederholter Versuch der Darstellung auch nicht zu besseren Ausbeuten führte, wurde von einer Weiterbearbeitung Abstand genommen. Diese Methode ist für den Aufbau von Yohimbinderivaten wenig geeignet.

2. Reaktion zwischen Glutaminsäure, Aldehyd und Phenylhydrazin.

Die weiteren Versuche zwecks Aufbau von Yohimbehealkaloiden hatten Glutaminsäure, Aldehyd und Phenylhydrazin als Ausgangsstoffe.

Durch Umsatz von Glutaminsäure mit Phenylacetaldehyd sollte ein Azomethin (I) dargestellt und dieses mit Phenylhydrazin zum Hydrazid (II) umgesetzt werden, aus dessen tautomerer Form man unter den Bedingungen der E. Fischer'schen Indolsynthese einen zweimaligen Ringschluß zu III hätte erwarten können.





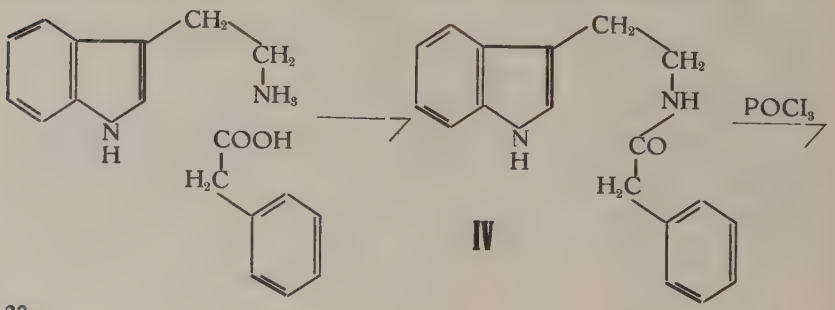
Es zeigte sich indessen, daß ein dem Formelbild I analoges Produkt, welches aus Glutaminsäurediäthylester und Salicylaldehyd erhalten war, bei dem Umsatz mit Phenylhydrazin wieder gespalten wurde, wobei das Phenylhydrazon des Aldehyds resultierte.

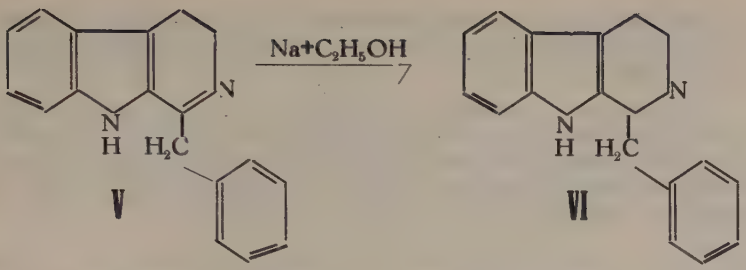
Wurde aber Glutaminsäureester oder γ-Aminobuttersäureester zuerst mit Phenylhydrazin umgesetzt, so erhielt man nicht das erwartete Hydrazid oder ein Dihydrazid, sondern Produkte, die wahrscheinlich Derivate des Pyrrolidons sind. Die Umsetzung ging schon bei Zimmertemperatur vor sich.

3. Darstellung von 3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin.

Wesentlich mehr Erfolg versprachen die gleichzeitig begonnenen synthetischen Versuche, die von Tryptamin ausgingen. Tryptamin, das nach einem Verfahren von Majima und Hoshino (24) aus Indolylmagnesiumjodid und Chloracetonitril und nachfolgender Reduktion mit Natrium und Alkohol dargestellt war, bildet mit Phenylessigsäure in benzolischer Lösung ein Salz, das durch längeres Erhitzen über seinen Schmelzpunkt 179° in das Phenylacettryptamid (IV) übergeführt werden konnte.

Durch Erhitzen dieses Amides mit Phosphorpentoxyd in Xylol wurde ein braunes Produkt (V) erhalten, das nicht in eine kristalline Form gebracht werden konnte. Mit Pikrinsäure bildet es aber ein sehr gut kristallisierendes Pikrat, dessen Analysenwerte dafür sprechen, daß die Reaktion in dem erwarteten Sinne verlaufen ist. Ver-





suche, aus diesem Pikrat die Base in kristallisierter Form zu erhalten, waren ohne Erfolg. Auch die Abänderungen der Ringschlußmethode — von denen sich das Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Benzol als am geeignetsten erwies — führten nur zu einer besser aussehenden, orange gefärbten, aber ebenfalls nicht kristallinen Base. Sie wurde für die Weiterbearbeitung benutzt. Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol wurde eine gelbgefärbte Base (VI) erhalten, die ein gut kristallisiertes Chlorhydrat bildet.

Um zum Yohimbol zu gelangen, wurde Tryptamin auch mit p-Oxy-phenylessigsäure kondensiert. Das gut kristallisierte p-Oxybenzyl-tryptamid wurde mit Phosphoroxychlorid zwecks Abspaltung von Wasser erhitzt und das entstandene amorphe Produkt durch nachfolgende Reduktion mit Natrium und Alkohol in das Tetrahydroprodukt übergeführt. Leider konnte weder das 3-p-Oxy-benzyl-5, 6-dihydro- noch das 3-p-Oxy-benzyl-tetrahydro-4-Carbolin in kristallisierter Form erhalten werden.

Einfacher als nach der eben geschilderten Methode konnte 3-Benzyl3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin erhalten werden durch Kondensation von Phenylacetaldehyd mit Tryptamin im Sinne des schon aufgestellten Schemas (s. S. 34).

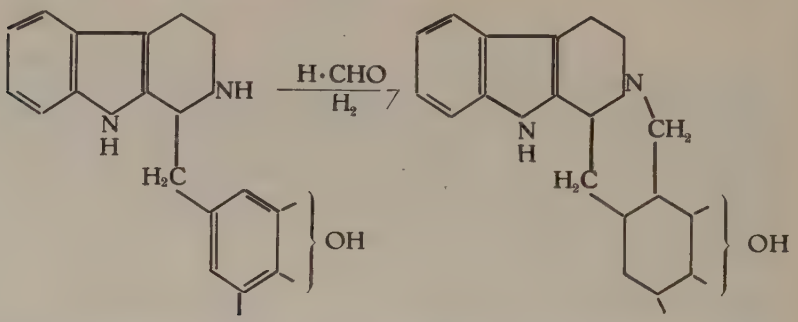
Durch 20 Minuten langes Erhitzen der beiden Komponenten in sehr verd. Schwefelsäure bei 110° gelang es ein weißes Produkt in fast quantitativer Ausbeute zu erhalten, dessen Chlorhydrat sich mit dem nach der anderen Methode dargestellten identisch erwies.

4. Kondensation von Tryptamin mit Aldehyden unter physiologischen Bedingungen.

Da die Pflanze den Aufbau von Harmin, Yohimbin usw. wahrscheinlich auch durch Kondensation von Tryptamin mit Aldehyd bewerkstelligt, wurde versucht, diese Reaktion auch in vitro unter physiologischen Bedingungen nachzuahmen. Zu diesem Zweck wurden Lösungen von Tryptaminchlorhydrat mit Acetaldehyd und auch mit Phenylacetaldehyd einige Tage bei 25° und den p_H 5, 6, 7, 8 im Thermostaten gehalten. Bei einigen Ansätzen konnte schon nach 2—3 Stunden eine Kondensation festgestellt werden. Die Aufarbeitung nach 6, 24, 48 und 72 Stunden zeigte zum Teil eine Umsetzung zu 3-Methyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin bzw. 3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin, die bei p_H 6 nahezu quantitativ war.

Mit dem Aufbau von 3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin habe ich die Vorarbeiten zur Synthese des Yohimbins bzw. Yohimbols abgeschlossen.

Um zu den Yohimbolen zu gelangen, wäre es noch notwendig, die 3-Oxy-benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carboline mit Formaldehyd oder Methyal analog den von Pictet und Gams (25) zum Aufbau von Berberinalkaloiden gegebenen Vorschriften umzusetzen und den Benzolring der Benzylgruppe zu hydrieren.



Die Umsetzung von 3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin mit Formaldehyd geht nach von mir durchgeführten Vorversuchen nicht so glatt, wie man vielleicht erwarten könnte. Unter physiologischen Bedingungen findet überhaupt kein Umsatz statt. Es ist aber sehr leicht möglich, daß der Ringschluß bei OH-substituierten Benzyl-tetrahydro-4-Carbolinen ohne Schwierigkeiten bewirkt werden kann. Bei analogen Produkten der Isochinolinreihe wurden bisher auch nur -OH-, $-OCH_3$-, oder $-CH_2-O-CH_2-$ = substituierte Benzylisochinoline in das Berberinsystem übergeführt.

Zusammenfassend ist das Ergebnis der vorliegenden Arbeit:

1. Das Ringgerüst des Yohimbins konnte aus den Spaltprodukten des Tetradehydro-yohimbins, Harman und m-Toluylsäure, erkannt werden. Es erwies sich identisch mit dem von Barger und Scholz aus den Selen-Dehydrierungsprodukten Wibauts ermittelten.
2. Die der Barger'schen Formel anhaftenden Unklarheiten, nämlich einerseits die Stellung der $COOCH_3$-Gruppe, andererseits die Unversehrtheit des Ringskeletts in den mit Selenstaub dehydrierten Produkten waren damit beseitigt.
3. Das als Yohimboasäureanhydrid in der Literatur bekannte Produkt ist kein Anhydrid oder Lakton, sondern Yohimboasäure in einer veränderten Form.
4. Die Vorarbeiten zur Synthese des Yohimbins ergaben zwei mögliche Wege zum Aufbau des Alkaloids, und zwar einerseits die dem Bischler-Napieralsky'schen Verfahren zur Darstellung von Isochinolinen nachgebildete Kondensation von Tryptamin mit einer substituierten Phenylessigsäure; andererseits die

Vereinigung von Tryptamin mit einem substituierten Phenylacetaldehyd. Der letzte Weg ist, falls der Aldehyd leicht zugänglich ist, seiner Kürze und besseren Ausbeute wegen vorzuziehen.

5. Die glatt verlaufenden Kondensationsversuche von Tryptamin mit Aldehyden unter physiologischen Bedingungen geben eine gute Bestätigung für die Annahme des Aufbaus von Yohimbehe-Alkaloiden aus Tryptamin und Phenylacetaldehyden in der Pflanze, analog dem Aufbau der Isochinoline aus Oxy-phenyläthylaminen und Oxy-phenyl-acetaldehyden.

IV. Beschreibung der Versuche.

Spaltung von Yohimbinozonid.

1. 5 g des nach der Vorschrift von Hahn und Kappes (19) dargestellten Ozonides wurden in einer Schüttelente mit 200 ccm Aether und 50 ccm Wasser zunächst 60 Stunden und dann nach Zusatz von 10 ccm konz. Ammoniak weitere 12 Stunden geschüttelt. Darauf wurde mit 2 Liter Aether ausgezogen und dieser nach Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Als Rückstand blieben 0,3 g eines in Wasser unlöslichen, in Eisessig sehr leicht löslichen Produktes. Kristallisationsversuche waren erfolglos. In den üblich angewandten Lösungsmitteln löst es sich, wird aber daraus immer nur in einer wenig einheitlichen Form wiedererhalten. In alkoholischer Lösung liefert es mit ätherischer Pikrinsäure ein amorphes Pikrat. Durch Sublimation im Vakuum (1 mm, 300°) wurde ein dunkelgelbes, halbfestes Produkt erhalten, das nicht kristallin wird. Die ausgeätherte ammoniakalische Lösung wurde filtriert, um sie von Schmutz zu befreien, und dann nach Verkochen des Ammoniaks mit Eisessig angesäuert. Es fiel ein braunes Produkt aus, das abfiltriert und auf Ton getrocknet wurde. 1,2 g Säurengemisch. Das Filtrat wurde zur Trockne gedampft, mehrmals mit Wasser aufgenommen und wieder eingedampft. 1,6 g.

Trotz Veresterung des Aminosäurengemisches mit Alkohol-Salzsäure und mit Azomethylen konnte kein einheitliches, kristallisiertes Produkt erhalten werden. Ebenfalls konnten die einzelnen Komponenten durch fraktionierte Kristallisation der Säuren nicht isoliert werden.

2. 0,2 g nach Busch und Stöve dargestellter Pd-Katalysator wurden in 30 ccm gereinigtem Essigester in einer Ente mit Wasserstoff gesättigt und dazu 5 g Yohimbinozonid und 20 ccm Essigester gegeben. Als nach 12stündigem Schütteln in einer Wasserstoffatmosphäre keine Aufnahme erfolgt war, wurde der Versuch abgebrochen.

3. 2,2 g Yohimbinozonid wurden in wenig Eisessig gelöst und 12 Stunden stehen gelassen. Dann wurde auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt und die ausfallende Substanz, nachdem sie fest und bröckelig geworden war, abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Erhalten wurden 0,9 g eines hellbraunen Produktes, wahrscheinlich ein Aminosäurengemisch.

Das Filtrat wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und eingeengt. Hierbei fiel ein schwarzes Produkt aus, 0,4 g, das auf keine Weise in eine reine Form überzuführen war. 0,4 g der hellbraunen Säure wurden in etwa 5 ccm konz. Ammoniak gelöst. Der unlösliche Teil, etwa 0,1 g, wurde abfiltriert und die Lösung nach Verkochen des Ammoniaks essigsauer gemacht, wobei 0,2 g Säure wieder ausfielen. Weder durch Wiederholen dieses Prozesses, noch durch Veresterung des Säurengemisches konnte ein einheitliches Produkt erhalten werden.

Tetradehydro-yohimbin-chlorhydrat.

7 g gut getrocknetes Yohimbin oder dessen Chlorhydrat (0,02 Mol) werden in 30—40 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und bei 50—80° mit 27 g (0,06 Mol) Bleitetraacetat versetzt. Die gleich darauf einsetzende heftige Reaktion, bei der alles Tetraacetat in Lösung geht und der Eisessig zu sieden anfängt, wird durch Kühlen abgeschwächt. Sobald alles Tetraacetat in Lösung gegangen ist, wird der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Die dunkelrote Lösung hinterläßt dabei ein dunkles, öliges Produkt, zu dem etwa 80 ccm 30proz. Natronlauge gegeben werden. Hierdurch wird der noch vorhandene Eisessig neutralisiert, die organische Substanz als dunkles, schmieriges Produkt abgeschieden und alles Blei als Plumbit in Lösung gebracht. Durch mehrstündiges Erhitzen der Lösung auf dem Wasserbade werden eventuell eingetretene O. CO. CH_3-Gruppen abgespalten und die CO OCH_3-Gruppe verseift. Es bildet sich ein dunkelgefärbtes Natriumsalz, das in der Kälte fest und bröckelig wird. Abgesaugt, mit 30proz. Natronlauge nachgewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet, werden etwa 20 g trocknes, sehr viel Natriumcarbonat enthaltendes Salz gewonnen. Letzteres wird in etwa 100 ccm Methanol aufgeschlämmt und HCl bis zur schwach sauren Reaktion eingeleitet. Vom anorganischen Salz wird filtriert und die Mutterlauge unter weiterem Einleiten von HCl 2 Stdn. im Sieden erhalten. Danach wird eventuell nochmals von NaCl abfiltriert und stehen gelassen. Nach etwa 12 Stdn. hat sich die Hauptmenge des gelblichen Ester-Chlorhydrates in schönen, stäbchen-förmigen Kristallen (3 bis 3,5 g) abgeschieden. Aus der Mutterlauge kann nach mehrtägigem Stehen noch 1 g in braunen, aber ebenfalls gut ausgebildeten Kristallen gefaßt werden. Gesamtausbeute 50—60 % d. Th.

Das Esterchlorhydrat kann durch Umkristallisieren aus Methanol leicht gereinigt und so in schwach gelblichen Prismen, die bei 230—233° unter Zersetzung schmelzen, erhalten werden oder nach der Vorschrift von Kappes (19) in den Ester übergeführt werden.

Verseifung zur Tetradehydro-yohimboasäure.

0,5 g Ester-HCl wurden mit 30 ccm starker alkohol. Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Der Ester löste sich unter schwacher Rotfärbung innerhalb einiger Minuten. Nach ¼ Stde. begannen sich gelbe Nadeln abzuscheiden, die sich zu einer verfilzten Masse zusammenballten. Das Kaliumsalz (0,6 g) wurde nach dem Erkalten abge-

saugt und in wenig Wasser gelöst, die Lösung essigsauer gemacht, filtriert, Ammoniak zugegeben und erwärmt. In der Siedehitze fielen bei kurzem Kochen fast weiße Nadeln, die sich beim Abkühlen kaum vermehrten. Sie wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet: 0,4 g. Die Säure zeigt in essigsaurer Lösung stark blaue Fluoreszens.

Zur Reindarstellung der Tetradehydro-yohimboasäure wurden 0,4 g Rohsäure in 20 ccm Aethanol gelöst, filtriert und etwas eingeengt. Beim Abkühlen der Lösung kristallisierte die Säure in farblosen, verfilzten Nadeln (0,25 g) aus, Smp. 320—325°.

Trocknet man die Säure 18 Stdn. bei 100°, 12 mm, über P_2O_5, so verliert sie 2 Mol. Wasser und geht in eine sehr stark hygroskopische Substanz über. Auf der Waage nimmt diese derart stark Wasser auf, daß eine Analyse der wasserfreien Säure nicht gelang. Der gefundene Wert liegt zwischen dem der wasserfreien Säure und ihrem Monohydrat.

4,229 mg Sbst: 10,810 mg CO_2, 2,330 mg H_2O

$C_{20}H_{20}N_2O_3$ (336,17)	Ber. C 71,39;	H 5,99
	Gef. C 69,72;	H 6,16
$C_{20}H_{20}N_2O_3 + H_2O$ (354,19)	Ber. C 67,76;	H 6,26
$C_{20}H_{20}N_2O_3 + 2H_2O$ (372,2)	Ber. C 64,48;	H 6,50

Nitrat der Säure: 0,2 g Säure wurden in 10 ccm 2-n Salpetersäure unter Erwärmen gelöst. Beim Erkalten schieden sich Nadeln aus, die noch 2mal aus Wasser und Salpetersäure umkristallisiert wurden. Zuerst im Vakuum-Exsiccator, dann in der Trockenpistole bei 100°, 12 mm, über Phosphorpentoxyd getrocknet, verliert auch das Nitrat 1 Mol Wasser und geht in ein stark hygroskopisches Produkt über.

4,286 mg Sbst.: 9,350 mg CO_2, 2,055 mg H_2O

0,1450 g Sbst. (15 Stdn., 100°/12 mm, P_2O_5) : 0,0075 g H_2O.

$C_{20}H_{20}N_2O_3$ HNO_3 (399,2)	Ber. C 60,12;	H 5,30, H_2O 4,3
	Gef. C 59,50;	H 5,36, H_2O 5,1

Spaltung des Tetradehydro-yohimbins mit amylalkohol. Kalilauge.

5 g Tetradehydro-yohimbin-chlorhydrat wurden in einem Schliffkolben, der 40 g geschmolzenes Aetzkali und 60 ccm Amylalkohol enthielt, bei der Temperatur des mäßig siedenden Alkohols 1½ Stde. erhitzt. Die entstandene tiefrot gefärbte, homogene Flüssigkeit, die nach dem Erkalten erstarrte, wurde in wenig Wasser gelöst und mit 800 ccm Aether ausgezogen, die ätherische Lösung mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Aus dem Waschwasser kristallisierten beim Ansäuern und Stehen 100 mg derber, bei 110—112° schmelzender Kristalle von m-Toluylsäure aus (s. u.). Die getrocknete ätherische Lösung wurde auf dem Wasserbade vom Aether befreit und anschließend der Amylalkohol im Vakuum entfernt. Es hinterblieb ein braunes Oel, das nach dem Anreiben sofort völlig erstarrte. Die Base (1,7 g) wurde zuerst aus Chloroform und Petroläther umgelöst,

wobei sie in fast farblosen Nadeln (1,5 g = 65 % d. Th.) erhalten wurde. Das basische Produkt gibt mit Jod-Jodkalium eine Fällung und ist optisch inaktiv. Mit Salpetersäure, Pikrinsäure, Perchlorsäure bildet es gut kristallisierende Salze; mit Jodmethyl ein Jodmethylat. Zur Analyse wurde die Base aus Alkohol und Wasser mehrmals umkristallisiert. Smp. 232—233°.

4,427 mg Sbst. (über P_2O_5 getrocknet): 12,850 mg CO_2; 2,183 mg H_2O. — 3,994 mg Sbst.: 0,522 ccm N (18°, 763 mm).
$C_{12}H_{10}N_2$ (182,1) Ber. C 79,08; H 5,53, N 15,39
Gef. C 79,16; H 5,52, N 15,39

Jodmethylat: 500 mg Base wurden in wenig Alkohol gelöst und dazu überschüssiges Jodmethyl gegeben. Nach einigen Stunden hatte sich ein dicker Brei von prismatischen Kristallen abgeschieden, der abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen und auf Ton getrocknet wurde. Erhalten wurden 800 mg des schwach gelblichen Jodmethylates, das bei 288—290° unter Schwarzfärbung schmilzt. Das zweimal aus Alkohol umkristallisierte und danach über P_2O_5 bei 100°, 12 mm., getrocknete Produkt wurde analysiert.

4,890 mg Sbst.: 1,79 mg H_2O; 8,66 mg CO_2
$C_{13}H_{13}N_2J$ (324,1) Ber. C 48,04; H 4,04
Gef. C 48,30; H 4,10

Pikrat: Zu der in Alkohol gelösten Base wurde alkohol. Pikrinsäure gegeben und die entstehende Fällung durch Erhitzen und Zugabe von Alkohol wieder in Lösung gebracht. Durch langsames Erkalten schied sich das gelbe Pikrat in feinen verfilzten Nädelchen aus, die nach vorheriger Sinterung bei etwa 260° unter Zers. schmolzen.

Nitrat: Die Base wurde mit konz. Salpetersäure erhitzt. Auf Zusatz von Wasser schieden sich Nädelchen ab.

Perchlorat: Die Base wurde unter Erwärmen in Perchlorsäure gelöst. Beim Erkalten kristallisierte das Perchlorat in farblosen Nädelchen aus.

Die Vermutung, daß in der Base Harman vorliegt, konnte durch den Mischschmelzpunkt mit synthetischem Produkt, das keine Depression bewirkte, bestätigt werden.

Die ausgeätherte, wässrige Lösung der Alkalischmelze wurde mit Eisessig angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Aethers hinterblieb ein stark nach Amylacetat riechendes Produkt, das solange mit Wasser auf dem Wasserbade abgeraucht wurde, bis kein Geruch mehr wahrzunehmen war. Das dann zurückbleibende Oel erstarrte in der Kälte sofort. Erhalten: 0,9 g. Zur Reinigung wurde in Wasser heiß gelöst, wobei eine ölige Verunreinigung an den Gefäßwänden hängen blieb, filtriert und erkalten lassen. Hierbei kamen die gleichen Kristalle wie aus dem oben erwähnten Waschwasser mit dem Smp. 107—109°, unscharf. Mischschmelzpunkte mit o-Toluylsäure ergaben starke Depression, mit m-Toluylsäure dagegen nicht. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Wasser umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

4,726 mg Sbst.: 12,230 mg CO_2; 2,515 mg H_2O
$C_8H_8O_2$ (136) Ber. C 70,56; H 5,92
Gef. C 70,58; H 5,95

Einwirkung von 2 Molen Bleitetraacetat auf 1 Mol Tetradehydro-yohimbin.

5,4 g Tetradehydro-yohimbin-chlorhydrat wurden in 40 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und in die dunkelrote Lösung 14 g Bleitetraacetat gegeben. Um die anfangs träge Reaktion zu beschleunigen, wurde die Lösung unter kräftigem Schütteln auf dem Wasserbad erwärmt. Bei fortschreitender Reaktion trat eine Aufhellung der Lösung ein, der bald wieder eine Farbvertiefung folgte. Nachdem das Reaktionsprodukt noch 10—20 Minuten auf dem Wasserbad gelassen war, wurde der Eisessig im Vakuum bei 12 mm und 100° abdestilliert, bis die Lösung ganz dickflüssig geworden war. Danach wurden hierzu unter Kühlung 50 ccm 30%ige Natronlauge gegeben und nach mehrstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad das entstandene Natriumsalz abgesaugt und im Exsiccator getrocknet.

11 g Natriumsalz wurden in 80 ccm Methanol gelöst und 45 Minuten lang Salzsäure-Gas in die Lösung geleitet. Danach wurde von den ausgefallenen bzw. gar nicht in Lösung gegangenen Produkten, zum größten Teil anorganisch, filtriert. 6 g. Aus der dunkelbraunen, salzsauren alkohol. Lösung schied sich nach Stehen über Nacht ein hellgraues kristallines Produkt aus, 600 mg, das in Wasser gelöst mit Perchlorsäure ein in Nadeln kristallisierendes Perchlorat bildet und durch konz. Ammoniak als hellgelbe kristalline Base erhalten werden kann. Die Base erwies sich identisch mit Tetradehydro-yohimbin.

Einwirkung von 6, 8 und 9 Molen Bleitetraacetat auf Yohimbin.

1 Mol Yohimbin + 6 Mole Bleitetraacetat: 7 g Yohimbin wurden in 70 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und bei 60—70° 54 g Bleitetraacetat hinzugegeben. Nach der heftigen Reaktion wurde der Eisessig zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit überschüssiger 30 % Natronlauge 4 Stunden lang auf einem Wasserbad erhitzt. Das sich bildende feste Natriumsalz wurde abgesaugt, dann in Wasser gelöst und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Es entstand ein voluminöser Niederschlag, der abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet wurde. Erhalten wurden 3,1 g Rohprodukt, Polydehydrosäure.

1 Mol Yohimbin + 8 Mole Bleitetraacetat: 7,8 g Yohimbin-chlorhydrat wurden portionsweise mit 72 g Bleitetraacetat in Reaktion gebracht. Nach der heftigen Reaktion wurde in der eben geschilderten Weise aufgearbeitet und 6,5 g unreine Polydehydrosäure erhalten.

1 Mol Yohimbin + 9 Mole Bleitetraacetat: Aus 7,8 g Yohimbin-chlorhydrat und 81 g Bleitetraacetat wurden 6,2 g Polydehydrosäure (Rohprodukt) erhalten.

Polydehydrosäure.

Die Säure löst sich leicht in Eisessig und Ammoniak. In den üblichen organischen Lösungsmitteln ist sie nahezu oder vollkommen unlöslich. Auch in Wasser löst sie sich nicht. Sie bildet außerordentlich schwer Ester, die ebenfalls nicht rein erhalten werden konnten. Durch zweistündiges Erhitzen der Säure mit amylalkohol. Kalilauge wurde sie nicht verändert. 91 % wurden unverändert zurückerhalten. Der Rest wurde als Harman und m-Toluylsäure isoliert. Er entstammte wahrscheinlich der Tetradehydro-yohimboasäure, die zum kleinen Teil in der Polydehydrosäure vorhanden war.

Durch 8stündiges Erhitzen der Polydehydrosäure mit amylalkohol. Kalilauge wurde die Hauptmenge auch unverändert zurückgewonnen. Die isolierten Spaltprodukte, eine Säure und eine Base, konnten trotz aller Kristallisations- und Sublimationsversuche nicht in reiner Form erhalten werden. Wahrscheinlich lagen keine einheitlichen Produkte vor. Aus der großen Beständigkeit der Polydehydrosäure geht hervor, daß weitgehende Aromatisierung des Yohimbinsystems eingetreten sein muß.

Dehydrierung von Allo-yohimbin.

Einwirkung von 3 Molen Bleitetraacetat auf 1 Mol Alloyohimbin: 3,9 g Allo-yohimbin wurden in 40 ccm Eisessig mit 15 g Bleitetraacetat in Reaktion gebracht, die stark exotherm unter tiefer Rotfärbung der Lösung verlief. Nach Abdestillieren des Eisessigs wurde der Rückstand 4 Stunden lang auf dem Wasserbad mit 50 ccm 30 % Natronlauge digeriert und das entstehende bröcklige Natriumsalz abgesaugt und auf dem Wasserbad getrocknet. Erhalten: 11 g braunes, mit viel anorg. Bestandteilen verunreinigtes Salz.

Es wurde in 50 ccm Methanol aufgeschlemmt und 3 Stdn. lang mit Salzsäure-Gas verestert. Danach wurde von anorg. Salzen abgesaugt und das Filtrat zur Trockne gedampft. Erh. 2 g Esterchlorhydrat, das mit etwa 100 ccm kaltem Wasser digeriert wurde. Hierbei blieben 0,6 g Rückstand. Aus dem klaren, orangefarbenen Filtrat wurden nach Eindampfen 1,4 g eines braunen Produktes erhalten, das nach Lösen in Methanol bald in kristallinen Aggregaten wieder ausfiel. 0,8 g Esterchlorhydrat. Aus Methanol umkristallisiert wurden Nädelchen erhalten, die sich bei 283° zersetzten.

Perchlorat: 100 mg Esterchlorhydrat wurden in wenig Wasser gelöst und Perchlorsäure zugesetzt. Das ausfallende Perchlorat wurde durch Erhitzen wieder in Lösung gebracht und schied sich beim Erkalten in grünlich-gelb gefärbten Nädelchen aus.

Einwirkung von 5 Molen Bleitetraacetat auf 1 Mol Alloyohimbin: Reaktion und Aufarbeitung erfolgte in derselben Weise wie bei der Umsetzung von 3 Molen Bleitetraacetat mit Allo-yohimbin. Eine Erhöhung der Ausbeute wurde nicht erzielt.

„Yohimboasäureanhydrid" nach Spiegel.

6 g Yohimbin D. A. B. 6 und 9 g Kaliumhydroxyd wurden in 45 ccm Methanol gelöst und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann

wurde die alkohol. Lösung in Wasser gegossen, mit Essigsäure angesäuert und mit Ammoniak wieder schwach alkalisch gemacht. Die durch Verkochen des Ammoniakgases ausfallende Säure wurde abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und noch zweimal in derselben Weise in Lösung gebracht und wieder ausgefällt. Die so erhaltene und gereinigte Yohimboasäure vom Smp. 261° wurde mehrere Stunden über P_2O_5 bei 100° 12 mm getrocknet und dann mit kaltem abs. Methanol behandelt. Die prismatisch kristallisierende Säure löste sich glatt, schied sich aber gleich danach in weißen Blättchen ab, die 15 Stunden in der Trockenpistole (100°, 12 mm., P_2O_5) getrocknet wurden. Smp. 298°.

5,190 mg Sbst.: 13,45 mg CO_2; 3,29 mg H_2O

$C_{20}H_{24}N_2O_3$	Gef. C 70,68;	H 7,09
	Ber. C 70,56;	H 7,11
Anhydrid:	Ber. C 72,46;	H 7,00
Lakton:	Ber. C 74,49;	H 6,88

Einwirkung von Magnesiumbromäthyl auf Harmanjodmethylat.

Zu 250 mg gut getrocknetem Harmanjodmethylat wurde überschüssige Grignardlösung, die aus Aethylbromid, Magnesium und abs. Aether hergestellt war, gegeben. Nach schwachem Erwärmen der Lösung auf dem Wasserbad trat lebhafte Reaktion ein, wobei sich die Lösung intensiv grün färbte. Nachdem die Lösung nach beendigter Reaktion noch kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt war, wurde das Reaktionsprodukt durch Wasser zersetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die nunmehr gelbe Lösung wurde mit festem Alkali stark basisch gemacht und mit etwa 1500 ccm Aether ausgeschüttelt. Nach Trocknen des stark gelb gefärbten Aethers mit Natriumsulfat und Abdestillieren blieb ein kristallines, grüngelbes, stark mit Schmutz durchsetztes Produkt in kleiner Ausbeute zurück.

Das Reaktionsprodukt ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Aceton. In Eisessig zeigt es blaue Fluoreszens. Durch Lösen in Chloroform und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man gelbe Kristalle in langen Gebilden. Im Vakuum bei 2 mm bis 200° erhitzt, scheiden sich an den kühleren Stellen der Apparatur neben Verunreinigungen gelbe, prismatische Kristalle ab. Die Ausbeute ist sehr klein.

Kondensation von Glutaminsäurediäthylester mit Salizylaldehyd.

4 g d-Glutaminsäurediäthylester, der nach der Vorschrift von Fischer (26) durch Verestern von d-Glutaminsäure mit Alkohol und Salzsäuregas dargestellt war, wurde mit 2,5 g Salizylaldehyd stehen gelassen. Nach der Reaktion, die sich durch starkes Trüben und Erwärmen der Lösung zu erkennen gibt, wurde nach 12stündigem Stehen das dickflüssige Produkt in Aether gelöst. Darauf wurde der Aether mit Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Als Rück-

stand blieben 5,7 g eines hellgelben Oels. Bei 2 mm Druck destilliert siedet die Hauptmenge bei 167—168°. Erhalten: 4,1 g.

5,289 mg Sbst.: 12,11 mg CO_2; 3,40 mg H_2O
$C_{21}H_{21}NO_5$ (307,17) Ber. C 62,50; H 6,89
Gef. C 62,44; H 7,19

Behandlung des Kondensationsproduktes mit Phenylhydrazin: Das Kondensationsprodukt wurde mit Phenylhydrazin zur Umsetzung gebracht. In langsamer Reaktion entstand ein weißes kristallines Produkt, das aus Methanol umkristallisiert bei 142° schmilzt.

Aus Salizylaldehyd und Phenylhydrazin entsteht in schneller Reaktion ein Hydrazon, das ebenfalls bei 142° schmilzt und mit dem vorstehenden Produkt zusammen erhitzt keine Depression des Schmelzpunktes zeigt.

Phenylacet-tryptamid.

Phenyl-essigsaures Tryptamin: 1,5 g Tryptamin wurden in 50 ccm Benzol, das 5 g Phenylessigsäure gelöst enthielt, gegeben und durch Erwärmen in Lösung gebracht. Nach dem Erkalten wurden durch Aetherzusatz 2,5 g des in farblosen Nadeln kristallisierenden Salzes erhalten. Smp. 178°.

Phenylacet-tryptamid: Die 2,5 g phenylessigsaures Salz des Tryptamins wurden im Reagensglas während 30 Minuten im Schwefelsäurebad auf 180—190° erhitzt, bis kein Wasser mehr entwich. Die erkaltete Schmelze wurde in wenig Methanol gelöst und durch Zusatz einiger Tropfen Wasser in Form schöner Blättchen wieder ausgefällt: 2,2 g. Zur Analyse wurde aus Xylol umkristallisiert und bis zur Gewichtskonstanz (100°, 18 mm. P_2O_5) getrocknet. Smp. 144°.

4,506 mg Sbst.: 12,24 mg CO_2, 2,77 mg H_2O
$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,18). Gef. C 77,65; H 6,52
Ber. C 77,72; H 6,88

Einfacher und in nahezu gleich guter Ausbeute kann das Phenylacet-tryptamid durch direktes Erhitzen der Phenylessigsäure mit Tryptamin in der geschilderten Weise erhalten werden.

3-Benzyl-5,6-dihydro-4-Carbolin.

2,5 g Phenylacet-tryptamid wurden in 100 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst und mit 5 ccm Phosphoroxychlorid zum Sieden erhitzt Nach kurzer Zeit schied sich an den Wandungen ein Oel ab, während sich die Lösung dunkel färbte. Nach 1stündigem Sieden wurde das Benzol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in verd. Essigsäure gelöst, die Lösung von wenig unlöslichem Harz filtriert, mit Ammoniak versetzt, die ausgefallene orangefarbene, amorphe Base abgesaugt und auf Ton getrocknet (2,1 g). Die Base ist leicht löslich in Chloroform und Methanol, schwer in Aceton, Essigester und Aether, unlöslich in Benzol, Ligroin und Wasser. Da sie sich an der Luft oxydiert, empfiehlt es sich, alle Operationen möglichst rasch

vorzunehmen, bzw. bei größeren Ansätzen in CO_2-Atmosphäre zu arbeiten. Die Base selbst ist außerordentlich schwer kristallin zu erhalten, gibt indessen ein leicht kristallisierendes Pikrat.

Pikrat: 100 mg der Base, in wenig Methanol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure versetzt, scheiden nach kurzer Zeit gut ausgebildete, braungelbe Kristalle ab, die bei 225° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde einmal aus Methanol umkristallisiert, wozu sehr viel Alkohol und nachfolgendes Einengen der Lösung erforderlich war.

4,409 mg Sbst.: 9,52 mg. CO_2; 1,65 mg H_2O
$C_{21}H_{19}N_2O_9$ (489,19) Gef. C 58,97; H 4,19
Ber. C 58,87; H 3,91

3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin.

2,1 g des Dihydroproduktes wurden in 100 ccm Alkohol gelöst und durch den Kühler zu der siedenden Lösung 8 g Natrium gegeben. Nachdem alles Natrium in Lösung gegangen war, wurde der Alkohol im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei sich die gelbbraune Base abschied. Sie wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und durch Lösen in Methanol und Einleiten von Chlorwasserstoffgas in das gut kristallisierte Chlorhydrat übergeführt (1,6 g). Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei das Chlorhydrat in farblosen Nadeln ausfiel. Smp. 278° unter Zers.

2,710 mg Sbst.: (100°, 12 mm. über Phosphorpentoxyd getrocknet) 7,22 mg CO_2 1,64 mg H_2O
$C_{18}H_{19}N_2Cl$ (298,62) Gef. C 72,66; H 6,78
Ber. C 72,33; H 6,41

p-Oxy-phenylacet-tryptamid.

1 g Tryptamin und 1 g p-Oxy-phenylessigsäure wurden innig vermischt und im Reagensglas 1½Stdn. im Schwefelsäurebad bei 180° erhitzt. Nach Erkalten wurde die Schmelze in Methanol gelöst und das Tryptamid durch Wasser ausgefällt. Das graugelbe Produkt wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet. 1,7 g Nädelchen. Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol-Wasser und dann aus Xylol umkristallisiert. Das farblose kristalline Produkt schmilzt bei 156—157°.

4,396 mg Sbst.: (100°, 12 mm, über P_2O_5) 11,87 mg CO_2
2,46 mg H_2O
Ber. C 73,43; H 6,17
Gef. C 73,58; H 6,26

p-Oxy-phenyl-acettryptamid + Phosphoroxychlorid.

500 mg Tryptamid wurden in 30 ccm Benzol mit 2 ccm Phosphoroxychlorid im CO_2-Strom eine Stunde lang erhitzt. Dann wurde das Benzol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben, wobei das Produkt fest wurde. Nach Absaugen wurde es

in Methanol gelöst, die Lösung filtriert und die Substanz durch Zusatz von Wasser wieder ausgefällt. Das hellbraune Produkt ist leicht löslich in Natronlauge, Eisessig und Methanol. In Aceton, Chloroform, Essigester, Benzol ist es nahezu unlöslich. Kristallisationsversuche waren erfolglos.

Das aus dem hellbraunen Phenol durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhaltene graubraune Produkt zeigt ähnliche Eigenschaften und konnte ebenfalls noch nicht kristallin erhalten werden.

3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin aus Phenylacetaldehyd und Tryptamin.

200 mg Tryptamin wurden in 10 ccm Wasser, das 0,9 ccm 2-n Schwefelsäure gelöst enthielt, mit 250 mg Phenylacetaldehyd 20 Min. im Oelbad bei 110° erhitzt. Nach Erkalten wurde filtriert und mit 2-n Sodalösung eine weiße Base ausgefällt, die abgesaugt und auf Ton getrocknet wurde. Erhalten wurden 320 mg (98 % d. Th.). Durch Lösen der Base in Methanol und Einleiten von HCl-Gas wurden farblose Nadeln eines Chlorhydrates erhalten, das sich mit dem nach der anderen Methode erhaltenen Chlorhydrat identisch erwies. Smp. 278° unter Zers. Misch-Smp. 278° unter Zers.

Tetrahydro-harman aus Tryptamin und Acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen

Zu 4 ccm einer 0.2-molaren Lösung von Tryptamin-Chlorhydrat (150 mg) wurden 3 ccm einer 0.5-molaren Acetaldehyd-Lösung (66 mg) und je 4 ccm Puffer-Lösung zugefügt, so daß die 4 in der Tabelle wiedergegebenen H-Ionen Konzentrationen entstanden:

P_H	5.2	6.2	7.0	8.0
Puffer-Lösung	Acetat	Phosphat	Phosphat	Phosphat
Nach 24 Stunden	klar	klar	Ausscheidung schwach	Ausscheidung stark
Nach 3 Tagen	schwach trübe	klar	Ausscheidung schwach	Ausscheidung stark
Mit NH_3 erhaltene Menge	100 mg	100 mg	50 mg	—
Smp.	177°	176°	175—176°	—

Nach dreitägigem Stehen im Thermostaten von 25° wurden die entstandenen Trübungen abfiltriert und das Filtrat mit Ammoniak versetzt. Es fielen die angegebenen Mengen schwach bräunlich gefärbter Prismen aus, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser den konstanten Smp. 179—180° zeigten. Misch-Smp. mit nach Tatsui (27) und Akabori (28) dargestellten Tetrahydroharman ergibt keine Depression.

3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin aus Tryptamin und Phenyl-acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen.

Je 4 ccm einer 0.2-molaren Lösung von Tryptamin-Chlorhydrat (150 mg) und je 4 ccm Puffer-Lösung wurden zu je 150 mg Phenyl-

acetaldehyd hinzugefügt, kräftig geschüttetl und in den Thermostaten von 25° eingestellt.

P_H	5.2	6.2	7.0	8.0
Puffer-Lösung	Acetat	Phosphat	Phosphat	Phosphat
Nach 24 Stdn. Menge Chlorhydrat	50 mg	180 mg	110 mg	—

Nach 24 Stunden wurden die Lösungen der abgesaugten phosphorsauren Salze mit Ammoniak gefällt. Es fielen kristalline Flocken, die getrocknet, in Methanol gelöst, durch Einleiten trockenen Chlorwasserstoffs in das schön kristallisierende und in Alkohol schwer lösliche Chlorhydrat übergeführt wurden. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem nach S. 50 dargestellten 3-Benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-4-Carbolin-Chlorhydrat ergab keine Depression (278°).

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert und bei 100°, 18 mm über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. — 3,020 mg Sbst.: 8,03 mg CO_2 1,82 mg H_2O.

$C_{18}H_{19}N_2Cl$ (298,62) Gef. C 72,54; H 6,78
Ber. C 72,33; H 6,41

Literatur.

1. Spiegel, Chem. Ztg. 20, 970 (1896); 21, 833 (1897)
2. Danckwortt und Luy, Arch. d. Pharm. 262, 81 (1924)
3. Spiegel, B 48, 2077 (1915)
4. Hahn und Brandenberg, B. 59, 2189 (1926)
5. Hahn und Brandenberg, B. 60, 669, 707 (1927)
6. Warnat, B. 59, 2388 (1926)
7. Lillig und Kreitmair, Mercks Ber. 1928, 20
8. Hahn und Schuch, B. 63, 1638 (1930)
9. Heinemann, B. 67, 15 (1934)
10. Spiegel, B. 36, 169 (1903)
    Winzheimer, Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 12, 292, 391 (1902)
11. Hahn und Stenner, B. 61, 278 (1928)
12. Barger und Field, J. ch. Soc. 107, 1025 (1915)
13. Schomer, Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 1927, 509
14. Warnat, B. 60, 1119 (1927)
15. Winterstein und Walter, Helv. ch. A. 10, 577 (1927)
16. Späth, B. 63, 2997 (1930)
17. Hahn und Just, B. 65, 717 (1932)
18. Mendlik und Wibaut, Rec. Trav. ch. Pays-Bas. 50, 91
19. Kappes, Inaugural-Dissertation, Frankfurt/M. 1933
20. Criegee, A. 481, 263; B. 64, 260 (1931)
21. Barger und Scholz, J. ch. Soc. L. 1933, 614.
22. Perkin und Robinson, J. ch. Soc. L. 115. 933 (1919)
23. Barger und Scholz, Helv. ch. A. 16, 1343 (1933)
24. Majima und Hoshino, B. 58, 2042 (1925)
25. Pictet und Gams, B. 44, 2480 (1911)
26. Fischer, B. 34, 453 (1901)
27. Tatsui, C. 1928, II 668
28. Akabori, B. 63, 2245 (1930)

Lebenslauf.

Am 27. März 1909 wurde ich, Hermann Ludewig, als Sohn des Kaufmanns Hermann Ludewig und seiner Ehefrau Marie geb. Traebert in Osterburg in der Altmark geboren. Ich bin arischer Abstammung und evangelischer Konfession. Nach Besuch der Seminar-Uebungsschule in Osterburg und des Realgymnasiums in Stendal erhielt ich 1929 das Reifezeugnis. Danach widmete ich mich dem Studium der Chemie und legte im Februar 1931 in Göttingen das erste Verbandsexamen ab. Im Sommersemester 1931 studierte ich in Rostock, im darauffolgenden in Frankfurt am Main. Nachdem ich im Sommer 1932 in Göttingen das zweite Verbandsexamen bestanden hatte, fertigte ich in Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Speyer und Herrn Privatdozent Dr. G. Hahn die vorliegende Arbeit an.

Meine akademischen Lehrer in Chemie und Physik waren: Windaus, Butenandt, G. Jander, Pohl, Franck, Tammann in Göttingen, Stoermer und Bachér in Rostock, v. Braun, Borsche, G. Hahn, Speyer, Bonhoeffer, Magnus, Meißner und A. Schmidt in Frankfurt am Main.